



Caractérisation de l'hétérogénéité tumorale sur des images issues de la tomographie par émission de positons (TEP)

Florent Tixier

► To cite this version:

Florent Tixier. Caractérisation de l'hétérogénéité tumorale sur des images issues de la tomographie par émission de positons (TEP). Médecine humaine et pathologie. Université de Bretagne occidentale - Brest, 2013. Français. NNT : 2013BRES0012 . tel-00991783

HAL Id: tel-00991783

<https://theses.hal.science/tel-00991783>

Submitted on 16 May 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**THESE / Université de Bretagne
Occidentale**

*sous le sceau de l'Université européenne de
Bretagne*

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'Université de Bretagne occidentale

présentée par

Florent Tixier

Ecole doctorale : SICMA

Laboratoires : INSERM UMR 1101 LaTIM -
INSERM UMR 1078

Caractérisation de
l'hétérogénéité
tumorale sur des
images issues de
la tomographie par
émission de
positons (TEP)

Thèse soutenue le 30/04/2013
devant le jury composé de :

Catherine Cheze-Le-Rest
Présidente

Roland Hustinx
Rapporteur

Eric Visser
Rapporteur

Mathieu Hatt
Examineur

Laurent CORCOS
Co-directeur de thèse

Dimitris VISVIKIS
Directeur de thèse

Table des matières

Table des matières	1
Remerciements	3
Introduction	5
I Contexte biologique, clinique et état de l’art de l’imagerie médicale	7
1 Oncologie : de la cancérogenèse à la thérapie	9
1.1 Cancérogenèse et caractérisation des tumeurs	9
1.1.1 Processus de cancérogenèse	9
1.1.1.1 Le cycle cellulaire et ses mécanismes de contrôle	9
1.1.1.2 Défaillance des mécanismes de régulations cellulaires . .	12
1.1.2 Physiologie tumorale	16
1.1.2.1 Néovascularisation et néoangiogenèse	16
1.1.2.2 Hypoxie et métabolisme glucidique	20
1.1.3 Conclusion	22
1.2 Diagnostic des cancers	22
1.2.1 Classification et diagnostic des cancers	22
1.2.1.1 Sites tumoraux	22
1.2.1.2 Type histologique	23
1.2.1.3 Classification	23
1.3 Options thérapeutiques	27
1.3.1 La radiothérapie externe	27
1.3.2 La chimiothérapie	30
1.3.2.1 Les antimétabolites	32
1.3.2.2 Les antimitotiques	32
1.3.2.3 Les agents alkylants, intercalants et inhibiteurs des to- poisomérases	32
1.3.2.4 Mono et polychimiothérapie	33
1.3.2.5 Effets secondaires	33
1.3.3 La chirurgie	34

1.3.3.1	La chirurgie curative	34
1.3.3.2	La chirurgie de réduction tumorale	34
1.3.3.3	La chirurgie exploratrice	35
1.3.3.4	La chirurgie palliative	35
1.3.4	Les thérapies ciblées	35
1.3.4.1	Inhibition du signal de transduction	35
1.3.4.2	Inhibition de l'angiogenèse	35
1.3.4.3	Modulation de l'apoptose	37
1.3.4.4	Conclusion	37
1.4	Conclusion du chapitre	38
2	Utilisation de l'imagerie en clinique	39
2.1	Introduction	39
2.2	Imagerie et domaines d'applications cliniques	39
2.2.1	Imagerie anatomique	39
2.2.2	Imagerie fonctionnelle	41
2.3	La tomographie par émission de positons (TEP)	42
2.3.1	Introduction	42
2.3.2	Histoire de la TEP	42
2.3.3	Physique de la TEP	43
2.3.3.1	Les radiotraceurs	43
2.3.3.2	Annihilation	45
2.3.3.3	Chaîne de détection	45
2.3.4	De l'examen TEP à la reconstruction	48
2.3.4.1	Protocole d'examen TEP	48
2.3.4.2	Acquisition	50
2.3.4.3	Reconstruction	51
2.3.5	Limitations de l'imagerie TEP	52
2.3.5.1	Bruit	53
2.3.5.2	Résolution spatiale	53
2.3.5.3	Mouvements et respiration	54
2.3.5.4	Segmentation	55
2.3.6	Utilisation en oncologie	56
2.3.6.1	Diagnostic, bilan d'extension	56
2.3.6.2	Etude pronostique de la survie	57
2.3.6.3	Prédiction et évaluation de la réponse thérapeutique	60
2.3.6.4	Planification de traitement en radiothérapie	61
II	Methodologie	63
3	Caractérisation de l'hétérogénéité en TEP	65
3.1	Introduction	65
3.2	Analyse de texture	66

3.3	Caractérisation de l'hétérogénéité	67
3.3.1	Standardized uptake value et histogramme d'intensité	67
3.3.2	Histogramme d'intensité cumulé	68
3.3.2.1	Analyse de texture	69
3.3.2.2	Autres paramètres de quantification en TEP	76
3.3.3	Outils statistiques pour l'analyse d'images TEP	79
3.3.3.1	Tests de validation des paramètres	79
3.3.3.2	Méthodes d'évaluation de l'intérêt clinique des paramètres	80
3.3.3.3	Méthodes d'évaluation des liens entre la biologie tumorale et l'hétérogénéité en TEP	80
III	Validation méthodologiques, résultats cliniques et interprétation biologique	81
4	Cancer de l'œsophage	83
4.1	Introduction	83
4.2	Reproductibilité des paramètres d'hétérogénéité	84
4.2.1	Introduction	84
4.2.2	Discussion	103
4.3	Impact des EVP et des algorithmes de segmentation	103
4.3.1	Introduction	103
4.3.2	Discussion	123
4.4	Prédiction de la réponse thérapeutique	124
4.4.1	Introduction	124
4.4.2	Discussion	145
4.5	Conclusion	145
5	Cancer ORL	147
5.1	Introduction	147
5.2	Prédiction de la survie globale et de la survie sans récurrence	147
5.3	Discussion	162
6	Corrélations entre l'hétérogénéité en TEP et la biologie	163
6.1	Introduction	163
6.2	Imagerie dynamique	164
6.2.1	Introduction	164
6.2.2	Discussion	180
6.3	Perfusion	180
6.3.1	Introduction	180
6.3.2	Discussion	196
6.4	Conclusion	196

IV	Discussion générale, conclusion et perspectives	197
7	Discussion générale, conclusion et perspectives	199
7.1	Discussion générale	199
7.2	Conclusion	201
7.3	Perspectives	201
7.3.1	Etude multi-traceurs et hétérogénéité spatiale	202
7.3.2	Utilisation de données synthétiques	205
7.3.3	Analyse génomique	206
	Glossaire	207
	Bibliographie	224
	Table des figures	225

Remerciements

Tout d'abord, je souhaite remercier mon directeur de thèse, Dimitris Visvikis et mon co-directeur de thèse, Laurent Corcos pour leur accueil, respectivement, à l'INSERM UMR 1101 et à l'INSERM UMR 1078, leur disponibilité, leur soutien ainsi que leur encadrement.

Je remercie grandement Mathieu Hatt qui m'aura encadré durant ses trois années de thèse et dont les nombreux conseils m'ont été précieux.

Je remercie également, Catherine Cheze-Le-Rest, Roland Hustinx et Eric Visser d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie ensuite Léa Joret pour sa relecture du manuscrit et son soutien tout au long de cette thèse.

Je remercie aussi, Julien, Thomas, Emeric, Manon, Joël, Marlène et Yannik pour leur aide et soutien lors de la finalisation de mon manuscrit.

Je souhaite également remercier tous les membres des deux unités INSERM que j'aurais côtoyé durant cette thèse et avec qui j'ai pu passer d'excellentes journées mais également soirées. La liste étant longue, ils me pardonneront de ne pas les citer explicitement.

Je remercie bien sûr également mes amis et ma famille pour les moments passés ensemble et leur soutien qui ont permis à ce projet d'aboutir.

Introduction

Selon l’OMS, le cancer serait responsable de 7.6 millions de décès chaque année (chiffre de 2008)[1] et l’amélioration des traitements constitue donc un enjeu majeur de la santé publique. Il ne s’agit pas d’une maladie unique : la très vaste diversité des organes ou tissus touchés ainsi que le type histologique des cellules atteintes conduit à la classification de cette maladie en de nombreuses sous-catégories de cancers ayant des taux d’incidences variables et des pourcentages de guérison très différents. Cependant, une caractéristique commune se dégage de cette maladie : le diagnostic précoce, associé à une thérapie efficace permet une forte augmentation du taux de survie des patients. C’est pourquoi ces deux points sont des éléments clés sur lesquels la recherche contre le cancer se focalise notamment, par l’organisation de campagnes de dépistage, l’amélioration des systèmes d’imagerie médicale et le développement de nouveaux traitements tels que les thérapies ciblées.

L’un des dispositifs, dont l’émergence au XXI^{ème} siècle, a permis une forte amélioration du diagnostic est l’image par tomographie par émission de positons (TEP) permettant une visualisation 3D corps entier de processus physiologiques. Cet outil s’avère par ailleurs particulièrement utile pour le bilan d’extension des patients (détection de métastase à distance, ...) et est utilisé de façon quasi-systématique en oncologie.

Par ailleurs, des traitements de thérapie ciblée, c’est-à-dire intervenant sur des points clés du développement tumoral, ont pu voir le jour grâce à des recherches sur la compréhension des mécanismes de la cancérogenèse. La compréhension de ces mécanismes a également permis de mettre en avant la croissance hétérogène des tumeurs et donc de zones tumorales sur lesquelles les traitements classiques (autre que la chirurgie) sont moins efficaces. Le but de cette thèse a été la caractérisation et la quantification de cette hétérogénéité sur des informations fournies lors du diagnostic des patients, à savoir l’imagerie TEP. On s’est ensuite intéressé à la valeur statistique de cette hétérogénéité pour la prédiction de la réponse thérapeutique ou la survie des patients.

Le premier chapitre, intitulé « Oncologie : De la cancérogenèse à la thérapie » vise à expliquer le processus de cancérogenèse et met l’accent sur le développement hétérogène des tumeurs. Dans ce chapitre les diverses méthodes de diagnostic et options thérapeutiques pour les patients sont également présentées.

Le chapitre suivant intitulé « Utilisation de l’imagerie en clinique » présente les diverses modalités d’imagerie utilisées dans le domaine médical et l’accent est particulièrement mis sur l’imagerie TEP et son utilisation en oncologie.

Le chapitre trois, intitulé « Caractérisation de l’hétérogénéité en TEP » présente

l'état de l'art sur le sujet ainsi que les méthodes, basées sur l'analyse de texture, développées dans le cadre de cette thèse.

Les trois chapitres suivant sont présentés sous forme d'articles publiés ou en cours de publication (et rédigés en anglais). Toutefois ces articles sont introduits et discutés en français afin de montrer comment ils s'intègrent dans cette thèse.

Le chapitre quatre se focalise sur des études menées sur le cancer de l'œsophage afin de quantifier la reproductibilité des mesures ainsi que l'impact de la correction de volume partiel et de la méthode de segmentation utilisée. Dans ce chapitre une étude montrant le potentiel de la quantification de l'hétérogénéité en TEP pour la prédiction de la réponse thérapeutique est également proposée.

Le chapitre cinq est consacré aux cancers ORL et y est étudié l'utilité de la quantification de l'hétérogénéité en TEP pour la prédiction de la récurrence locale et de la survie des patients.

Le chapitre six vise à mettre en regard la quantification de l'hétérogénéité en TEP sur des images statiques et dynamiques ainsi que d'étudier la corrélation de ces paramètres avec la perfusion des tumeurs. Le but de ce chapitre est de mettre en avant des résultats confortant l'hypothèse que la quantification de l'hétérogénéité en TEP reflète l'hétérogénéité tumorale à des échelles inférieures.

Enfin ces résultats sont discutés dans un dernier chapitre en combinaison avec des résultats préliminaires (constituant les perspectives de cette thèse), sur l'analyse multi-traceur, sur la représentation des paramètres d'hétérogénéité obtenue grâce à des données simulées, sur la quantification spatiale de l'hétérogénéité ainsi que sur les corrélations entre des données d'expression génique et l'hétérogénéité en TEP.

Première partie

Contexte biologique, clinique et état de l'art de l'imagerie médicale

Chapitre 1

Oncologie : de la cancérogenèse à la thérapie

Le but de chapitre, essentiellement bibliographique, est dans un premier temps d'expliquer comment une cellule saine peut devenir tumorale et ensuite conduire à l'apparition d'une tumeur. L'explication de ces différents procédés restants dans l'optique de la compréhension du caractère hétérogène des tumeurs. La deuxième partie de ce chapitre est consacrée aux méthodes de diagnostic du cancer ainsi qu'aux diverses options thérapeutiques.

1.1 Cancérogenèse et caractérisation des tumeurs

1.1.1 Processus de cancérogenèse

Le cancer est une maladie génétique (résultant donc d'altérations au niveau du génome d'un individu) qui conduit à une dérégulation des systèmes de contrôle de la croissance cellulaire. Une cellule cancéreuse peut être caractérisée par l'acquisition de six propriétés élémentaires : une autosuffisance vis-à-vis des signaux de croissance, une insensibilité aux signaux antiprolifératifs, une résistance à l'apoptose, un potentiel réplicatif illimité, une capacité d'angiogenèse ainsi qu'un phénotype invasif et métastasant.

L'objectif de cette partie est dans un premier temps d'expliquer succinctement les mécanismes cellulaires fondamentaux pour ensuite se focaliser sur les défaillances pouvant conduire à l'obtention du caractère cancéreux d'une cellule.

1.1.1.1 Le cycle cellulaire et ses mécanismes de contrôle

Les cellules constituant chaque être vivant pluricellulaire ont une durée de vie limitée et doivent donc sans cesse se renouveler (à l'exception de certaines cellules spécialisées telles que les neurones). Ce renouvellement cellulaire est effectué par une division binaire des cellules (mitose) qui est réalisée en plusieurs étapes (figure 1.1) :

1. la prophase : la cellule entre en division, l'enveloppe nucléaire s'estompe et la chromatine se condense

2. la métaphase : le matériel génétique est condensé en chromosomes qui sont alignés sur l'axe équatorial de la cellule
3. l'anaphase : les chromosomes se scindent en deux lots identiques et migrent vers les pôles opposés de la cellule
4. la télophase : les chromosomes se décondensent et reviennent à l'état de chromatine pour former deux noyaux distincts.
5. la cytotdiérèse : individualisation des deux cellules filles.
6. l'interphase : les deux cellules filles obtenues rentrent dans une phase de croissance (G_1), puis le matériel génétique est répliqué (phase S) et la cellule rentre dans une deuxième phase de croissance (G_2). Ensuite la cellule peut rentrer dans un nouveau cycle de division cellulaire ou bien rester en interphase (G_0).

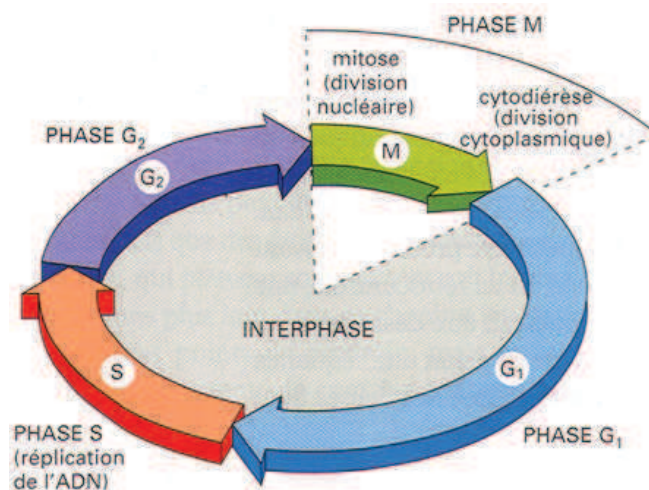


FIGURE 1.1 – Illustration du cycle cellulaire (source : <http://www.humans.be>)

Pour assurer le bon fonctionnement du cycle cellulaire, différents mécanismes de contrôle existent afin d'une part, de vérifier le bon déroulement du cycle et d'autre part, de pouvoir le stopper en cas de problèmes. Ce contrôle des différentes phases du cycle cellulaire et de son bon ordre de déroulement est réalisé par des kinases cycline-dépendantes (CDK). Leurs activités enzymatiques nécessitent une association à des cyclines qui sont synthétisées et dégradées à des moments précis du cycle cellulaire. En plus de la formation de ces complexes CDK/Cycline, l'activation ou l'inhibition des CDK, et également régulée par des phosphorylations ou déphosphorylation ainsi que des liaisons à des protéines inhibitrices (CKI). Tous ces mécanismes permettent de réguler très finement le cycle cellulaire et de contrôler une réplication sans erreur de l'information génétique lors des divisions cellulaires. La figure 1.2 illustre ces différentes interactions au cours du cycle cellulaire.

En plus de la division cellulaire, les cellules ont également d'autres fonctions sur lesquelles les défaillances peuvent avoir de lourdes conséquences. En effet, elles doivent

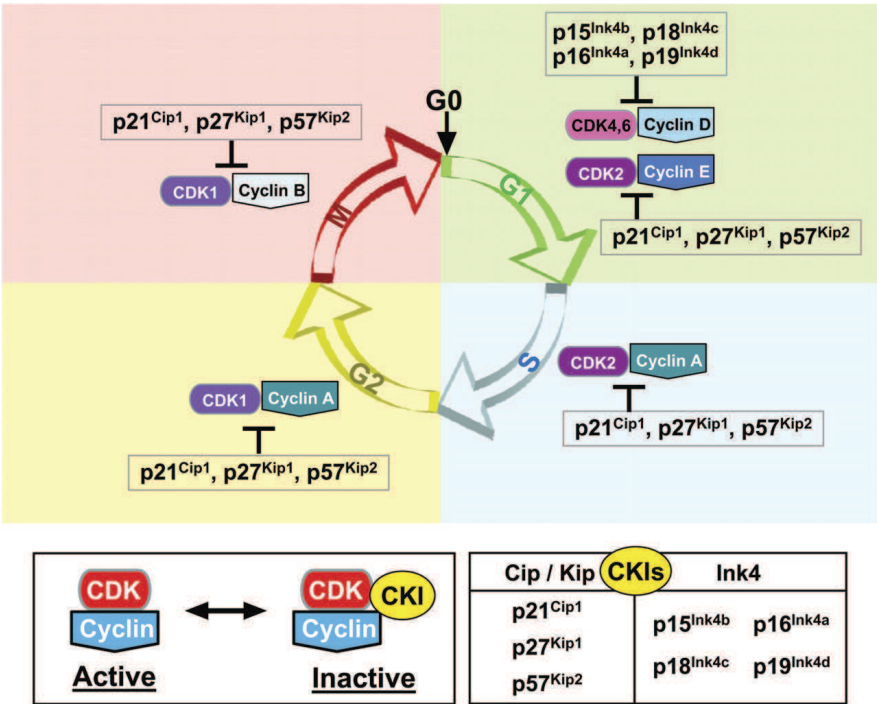


FIGURE 1.2 – Illustration des différentes cyclines, CDK et CKI intervenant au cours du cycle cellulaire [2]

connaître leur environnement, pouvoir se mouvoir, se lier à d'autres cellules, communiquer avec celles environnantes et exprimer des gènes spécifiques du rôle qu'elles sont sensées avoir. Toutes ses étapes se déroulent au cours d'un processus de différenciation cellulaire dont les mécanismes ne seront pas détaillés dans cette thèse.

1.1.1.2 Défaillance des mécanismes de régulations cellulaires

Lorsque des défaillances surviennent sur ces mécanismes de contrôle, il peut en résulter des dérégulations qui peuvent conduire à une multiplication incontrôlée de cellules anormales pouvant évoluer en tumeur. Ces dysfonctionnements peuvent être :

1. une modification du taux de sécrétion des complexes CDK/Cyclines
2. au niveau des points de contrôle du cycle cellulaire
3. au niveau de la communication cellulaire

L'évolution d'une cellule normale en une cellule cancéreuse puis en une tumeur est un processus qui a lieu au cours de plusieurs étapes successives au cours desquelles différents paramètres environnementaux et modifications génétiques interviennent. La figure 1.3 illustre ce processus.

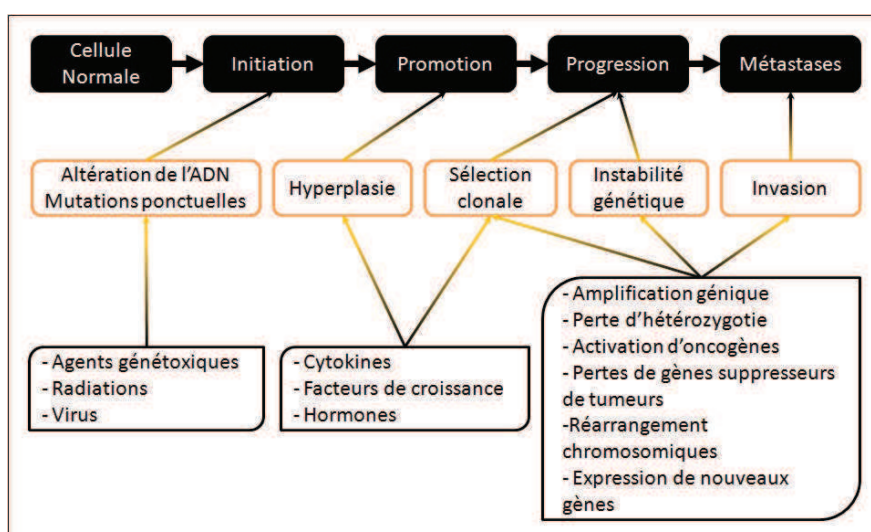


FIGURE 1.3 – Mécanisme d'évolution d'une cellule saine en tumeur.

Dans un premier temps des altérations génétiques ou épigénétiques surviennent dans une cellule. Ces altérations sont des événements rares et indépendants qui de manière générale sont sans incidences sur les cellules touchées. C'est l'accumulation de plusieurs altérations qui confère un phénotype cancéreux à une cellule. Cette accumulation peut être liée à des éléments carcinogènes tel que :

1. des agents mutagènes (amiante, tabac, ...)

2. des rayonnements UV, des radiations ionisantes, de la radioactivité
3. des virus et rétrovirus (Papilloma virus, HBV, HIV ...)

Ces altérations confèrent alors à la cellule une capacité à se multiplier indépendamment des cellules environnantes. On remarque alors une phase d'hyperplasie, c'est-à-dire une prolifération anormale des cellules composant un tissu ou un organe. Cette hyperplasie peut être liée à des cytokines (molécules rentrant en jeu dans la communication cellulaire), des facteurs de croissance (molécules favorisant ou inhibant la prolifération cellulaire) ou des hormones (molécules endocriniennes véhiculées par voie sanguine permettant une communication cellulaire à distance). Cette hyperplasie entraîne une prolifération rapide de la cellule précancéreuse et favorise donc l'apparition de nouvelles mutations sur les cellules filles. Ces cellules filles mutées peuvent alors se dupliquer plus rapidement et favorisent l'apparition de nouvelles mutations. On rentre alors dans une phase de progression.

De nombreux gènes impliqués lors de cette phase ont pu être identifiés et classés en trois catégories :

1. les oncogènes qui stimulent la division cellulaire
2. les gènes suppresseurs de tumeurs qui inhibent la division cellulaire
3. les gènes de maintien de l'intégrité qui permettent de surveiller l'intégrité de génome (gènes du système MMR, i.e. DNA mismatch repair)

Les oncogènes

Les proto-oncogènes sont des gènes qui codent pour des protéines qui aident à réguler la croissance et la différenciation cellulaire. Ces gènes peuvent devenir des oncogènes suite à une mutation ou une surexpression. Leurs découvertes remontent à 1976 par les docteurs J. Michael Bishop et Harold E. Varmus et ont été récompensés par un prix Nobel en 1989 [3].

L'origine des oncogènes peut être cellulaire, virale ou rétrovirale et ils peuvent coder pour :

1. des facteurs de croissance (peptides jouant des rôles dans le maintien de la viabilité, la prolifération, la différenciation ou l'apoptose cellulaire)
2. des protéines tyrosine kinases cytoplasmiques (protéine membranaire transmettant les signaux des facteurs de croissance)
3. des protéines G (protéines utilisant l'échange de GDP en GTP pour déclencher ou inhiber des réactions biochimiques dans la cellule)
4. des sérines protéines kinases (régulatrices de la transcription)
5. des facteurs de transcription

A titre d'exemple, les implications de la mutation du gène RAS, codant pour une protéine G et dont la mutation est présente dans environ la moitié des cancers, sont décrites dans la section suivante.

Gène RAS

La protéine codée par le gène RAS est une petite protéine G. Elle s'accroche à la membrane cellulaire grâce à l'action de la farnésyl transférase (qui ajoute par liaison covalente un groupe farnésyl à la protéine RAS) et cette interaction est nécessaire pour son activation. Elle est désactivée par l'hydrolyse du GTP qui est stimulée par une protéine GAP (GTPas Activating Protein). Par conséquence, des mutations sur ce gène peuvent entraîner une inactivation de l'activité GTPasique ainsi qu'une diminution de l'interaction RAS/GAP (par mutation du domaine d'interaction). Ceci entraîne donc :

- une quasi-totalité des protéines RAS sous forme de RasGTP
- une activation de la voie de signalisation RAS/MAP kinase (qui joue un rôle important dans la régulation de la prolifération, la survie, la différenciation et la migration cellulaire) qui vont activer des CDK
- une division cellulaire plus fréquente que celle des cellules voisines
- une autonomie vis-à-vis des signaux extra-cellulaire

Cependant, l'activation d'un unique oncogène ne suffit généralement pas au développement d'une tumeur. Effectivement, si la culture in vitro de cellules mutées par un oncogène conduit la majorité du temps à la production de lignées cellulaires phénotypiquement malignes, l'injection de ces lignées sur l'animal n'aboutit que rarement à l'apparition de tumeurs. L'étude de ces cellules tumorigènes a permis d'identifier des régions chromosomiques porteuses de gènes suppresseurs de tumeurs, dont la perte était indispensable au développement tumoral.

Les gènes suppresseurs de tumeurs

En 1971, Knudson A.G. a confirmé l'existence de tels gènes par une étude épidémiologique des rétinoblastomes [4] . Cette étude a été récompensée par le prix Albert Lasker pour la recherche médicale clinique en 1998.

Ces gènes peuvent avoir des fonctions de contrôle négatif :

- du cycle cellulaire (ex : p16/INK4, p21, Rb)
- du maintien de la stabilité du génome (ex : p53, ATM)
- de la réparation de l'ADN (ex : BRCA1, BRCA2)
- de gènes pro-apoptotiques (ex : p53)

Exemple de p53 [5]

La mutation du gène p53 est la mutation la plus couramment trouvée dans les cancers humains [6]. Ce gène code pour un facteur de transcription qui joue un rôle lorsque des dommages (mutations, cassures, ...) surviennent sur l'ADN. Dans des conditions normales, cette protéine est inactive et est maintenue à un faible niveau d'expression grâce à l'association avec la protéine Mdm2. Cette association provoque le déplacement du complexe du noyau vers le cytoplasme suivi d'une dégradation. En réponse à un stress cette protéine subit des modifications post-traductionnelle qui permettent la dissociation du complexe p53/Mdm2 et donc l'accumulation de cette protéine dans le noyau. Un schéma résumant la régulation de p53 par Mdm2 est présenté à la figure 1.4.

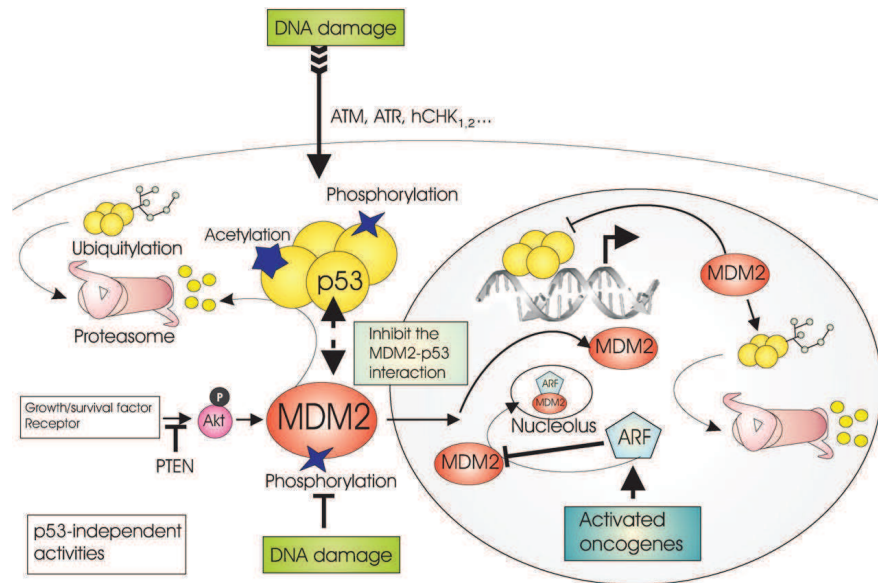


FIGURE 1.4 – Régulation de p53 par Mdm2 [7].

L'activation du facteur de transcription p53 conduit alors à l'expression d'une série de gènes impliqués dans l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. En fonction des dommages détectés sur l'ADN, le cycle cellulaire sera stoppé (par inhibition de CDK, dissociation des complexe Cycline/CDK ou séquestration cytoplasmique de ces complexes) et l'ADN réparé, ou alors l'apoptose de la cellule sera déclenchée.

Les altérations sur ces gènes entraînent donc la perte des mécanismes de contrôle cellulaire. Cependant ces altérations doivent se retrouver sur les deux allèles du chromosome pour être effectives (la première mutation étant récessive). C'est donc l'apparition de deux événements rares qui peut introduire le dysfonctionnement d'un gène suppresseur de tumeur. La mutation du gène sur un allèle peut cependant être transmise de manière héréditaire (figure 1.5).

Toutefois, même sans altération, ces gènes suppresseurs de tumeurs nécessitent pour être activés l'envoi de signaux prévenant que la cellule a subi des dommages devant être corrigés et les gènes liés à la réparation du génome doivent être fonctionnels. C'est ici qu'interviennent les gènes de maintien de l'intégrité du génome.

Les gènes de maintien de l'intégrité du génome

Ce sont des gènes codant pour des complexes protéiques capables de surveiller l'intégrité du génome et d'envoyer des signaux activant les gènes suppresseurs de tumeurs. Les quatre principaux gènes ayant cette fonction sont les gènes MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Une mutation sur ces gènes entraîne l'incapacité des protéines codées à reconnaître des erreurs lors de la réplication de l'ADN. Par conséquence, la probabilité d'accumulation de mutations lors des phases de réplication est accrue.

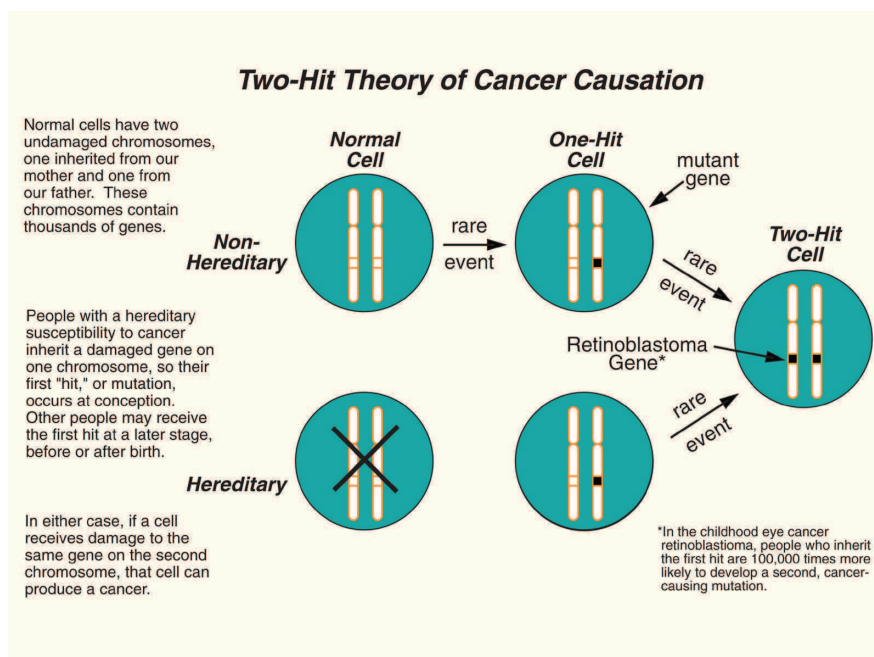


FIGURE 1.5 – Mutation des deux allèles d'un chromosome nécessaire au dysfonctionnement d'un gène suppresseur de tumeur (source : <http://www.fccc.edu/>).

Conclusion

Finalement, c'est la combinaison de plusieurs altérations génétiques qui perturbent l'équilibre entre stimulation et inhibition de la prolifération cellulaire qui permet à une cellule d'acquieser son caractère tumoral. La figure 1.6 résume l'action des différents types de gènes impliqués dans la cancérogenèse.

1.1.2 Physiologie tumorale

Nous avons vu dans la partie précédente que l'origine clonale du cancer est généralement unique ce qui pourrait laisser penser qu'une tumeur se développe de façon uniforme. Ce n'est cependant pas le cas. Effectivement, d'une part les cellules cancéreuses sont aptes à subir des mutations supplémentaires conduisant à des divergences génétiques des cellules d'une même tumeur au cours du temps [8] comme l'illustre la figure 1.7. D'autre part, des processus physiologiques tel que l'hypoxie ou la vascularisation peuvent influencer le développement des cellules tumorales.

1.1.2.1 Néovascularisation et néoangiogenèse

Le système vasculaire est composé d'artères, de veines, capillaires et vaisseaux lymphatiques. Ce système peut être divisé en 3 parties :

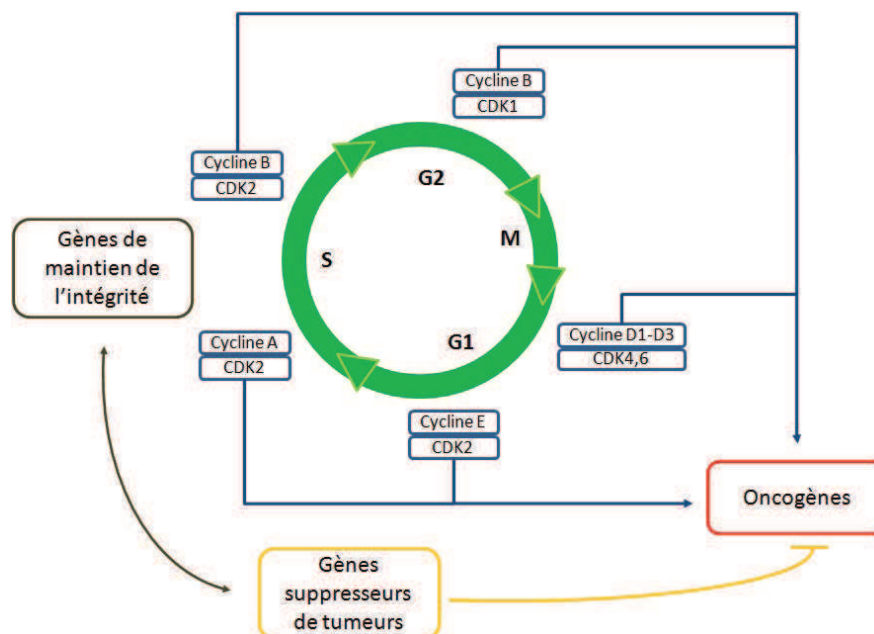


FIGURE 1.6 – Schéma récapitulatif de l'action des différents types de gènes impliqués dans la cancérogénèse.

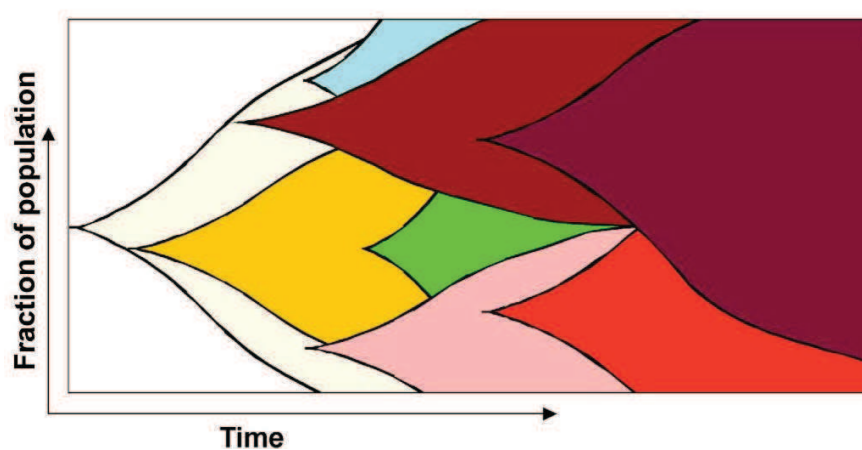


FIGURE 1.7 – Schéma illustrant les mutations au cours du développement tumoral pouvant conduire à une hétérogénéité génétique au sein d'une même tumeur

1. la grande circulation ayant pour rôle d'apporter du sang oxygéné dans tout l'organisme
2. la petite circulation permettant au sang de se recharger en O₂ et se décharger en CO₂
3. la circulation lymphatique permettant la détoxification des organes ainsi que la circulation des globules blancs

Ce processus est mis en place par la vasculogenèse (qui fait appel à la différenciation des cellules endothéliales à partir de cellules progénitrices (angioblastes) et à leur assemblage en un réseau vasculaire primitif), et l'angiogenèse (permettant d'étendre et remodeler l'arbre vasculaire à partir de vaisseaux préexistants). Ce processus est mis en place lors du développement mais également, pour l'angiogenèse, dans des circonstances physiologiques (comme l'adaptation à l'exercice musculaire ou la cicatrisation).

Lors du développement tumoral l'apparition de nouveaux vaisseaux est nécessaire pour fournir aux cellules cancéreuses les nutriments nécessaires à leur croissance et ces deux processus sont réactivés. On parle alors de néovascularisation et de néoangiogenèse.

Effectivement l'oxygène et les nutriments nécessaires à la survie des cellules tumorales sont apportés par des capillaires sanguins et cet échange peut être réalisé jusqu'à une distance de 200 μm [9, 10]. Par conséquence toute croissance d'une population cellulaire tumorale au-delà de quelques mm^3 doit être précédée par une croissance de nouveaux capillaires qui convergent vers la tumeur [11]. Toutefois cette croissance des vaisseaux résulte d'un processus angiogénique moins finement régulé que le processus physiologique [12] et des anomalies structurelles et fonctionnelles des vaisseaux intra tumoraux sont généralement constatées. Il y a notamment, une diminution de la cohésion des cellules endothéliales, des anomalies de la lame basale (assemblage protéique extracellulaire sur lequel reposent les cellules épithéliales et permettant l'adhérence au tissu conjonctif) et des anomalies de répartition des vaisseaux. Ceci entraîne des fuites sanguines, œdèmes, ischémies (diminution de l'apport sanguin artériel pouvant conduire à une hypoxie) et nécroses.

Cette néoangiogenèse est initiée par un déséquilibre entre les facteurs pro et anti-angiogéniques de l'environnement tumoral [13] (en faveur des facteurs pro-angiogéniques). Cet événement est appelé le switch angiogénique [14, 15] (figure 1.8) et peut être lié à plusieurs causes :

- l'activation de certains proto-oncogène (exemple : RAS [16]) ou altération de gènes suppresseurs de tumeurs (exemple : p53 qui régule positivement des facteurs antiangiogéniques et négativement des facteurs pro-angiogéniques)
- la surexpression des facteurs de croissance entraînant la production de facteurs pro-angiogéniques
- l'état d'hypoxie favorisant le maintien du déséquilibre en faveur des facteurs pro-angiogéniques

De nombreux facteurs régulent l'angiogenèse et leurs découvertes remontent à l'identification du bFGF en 1978 [17] qui a la capacité de favoriser la prolifération, la migration et l'organisation des cellules endothéliales. En 1989 Ferrara N et al. [18] ont mis en évidence la protéine VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) qui possède une forte

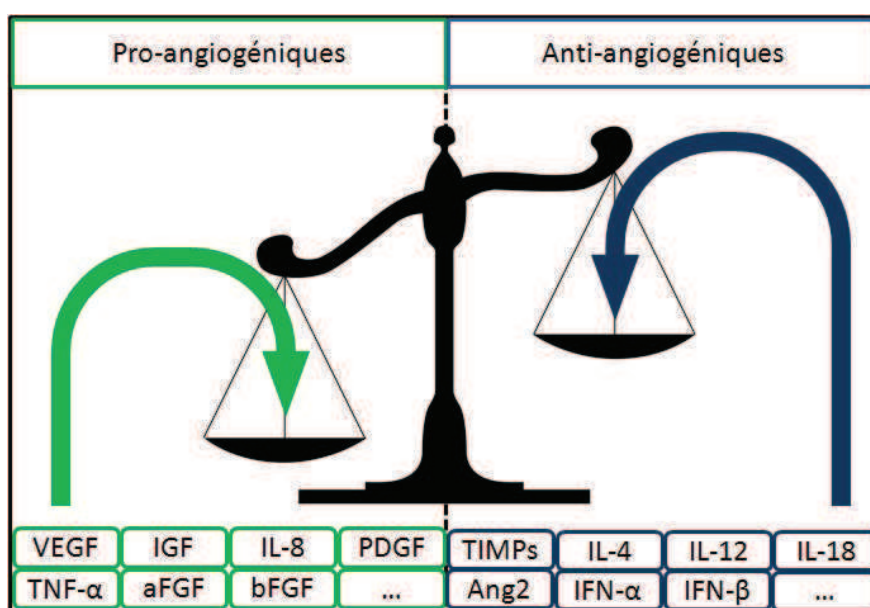


FIGURE 1.8 – Illustration du switch angiogénique conduisant à une surexpression des facteurs pro-angiogéniques (VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), IGF (Insulin-like Growth Factor), IL-8 (Interleukine-8), PDGF (Platelet-derived growth factor), aFGF/bFGF (acide/basique Fibroblast Growth Factor), ...) par rapport aux facteurs anti-angiogéniques (TIMPs (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases), IL-4-12-18, Ang2 (Angiopoietin-2), INF- α - β (Interferon- α / β), ...).

capacité à stimuler la prolifération et la différenciation des cellules endothéliales et qui est aujourd'hui reconnue comme le régulateur clé de l'angiogenèse (figure 1.9).

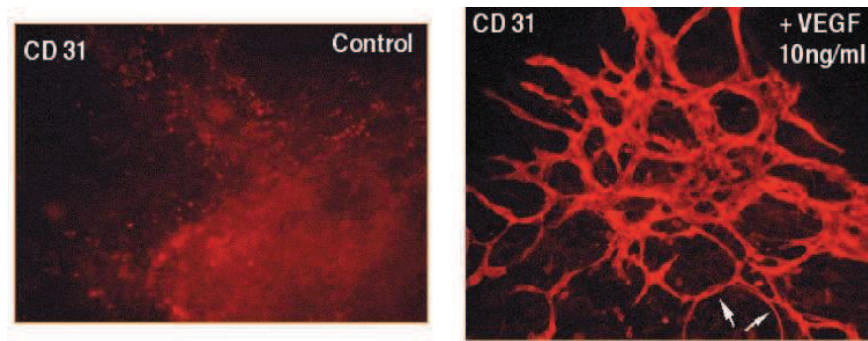


FIGURE 1.9 – Visualisation de l'effet du VEGF sur la prolifération des cellules endothéliales par microscopie optique avec coloration immuno-histochimique par un anticorps anti-CD31 fluorescent (adapté de Ravaud A, 2007 [19]).

La mutation du gène sur un seul des allèles est suffisante à l'apparition d'une vascularisation défectueuse et aboutit à une mortalité lorsqu'elle a lieu au stade embryonnaire [20]. Le rôle clé de ce gène dans l'établissement de la vasculature tumorale a été décrit de nombreuses fois [21, 22, 23]. La figure 1.10 schématise succinctement le rôle du VEGF pour la formation de nouveaux vaisseaux qui permettent la croissance tumorale.

Au final ce switch angiogénique permet la prolifération tumorale. Celle-ci a lieu de manière hétérogène et dépend fortement du microenvironnement et du processus de néoangiogenèse dont les mécanismes de contrôles sont réduits. Ceci conduit donc à l'apparition de zones nécrotiques et hypoxiques.

1.1.2.2 Hypoxie et métabolisme glucidique

La prolifération intensive des cellules cancéreuses conduit à la formation d'une masse tumorale dont certaines zones se retrouvent à des distances importantes du réseau vasculaire. Ceci entraîne une baisse de la disponibilité en oxygène (hypoxie) et en nutriments (dont notamment le glucose) dans ces zones.

L'équilibre entre les facteurs pro et anti-apoptotique est modifié afin de favoriser la survie des cellules dans ces conditions environnementales défavorables. En présence d'oxygène la production de l'ATP nécessaire aux cellules est réalisée par un processus oxydatif. En conditions d'anaérobiose cette production est insuffisante et les cellules doivent s'adapter au milieu en maintenant la production d'ATP via une augmentation de l'activité glycolytique. Ce changement métabolique, appelé effet Warburg a été identifié en 1956 et s'avère être essentiel à la prolifération tumorale [24].

En état d'aérobiose la production d'énergie est réalisée en deux temps : la glycolyse, suivie de la respiration au sein des mitochondries (figure 1.11).

La glycolyse permet la dégradation du glucose en deux pyruvates et entraîne la production de 2 ATP et 2 NADH₂. En état d'aérobiose l'O₂ est utilisé comme accepteur

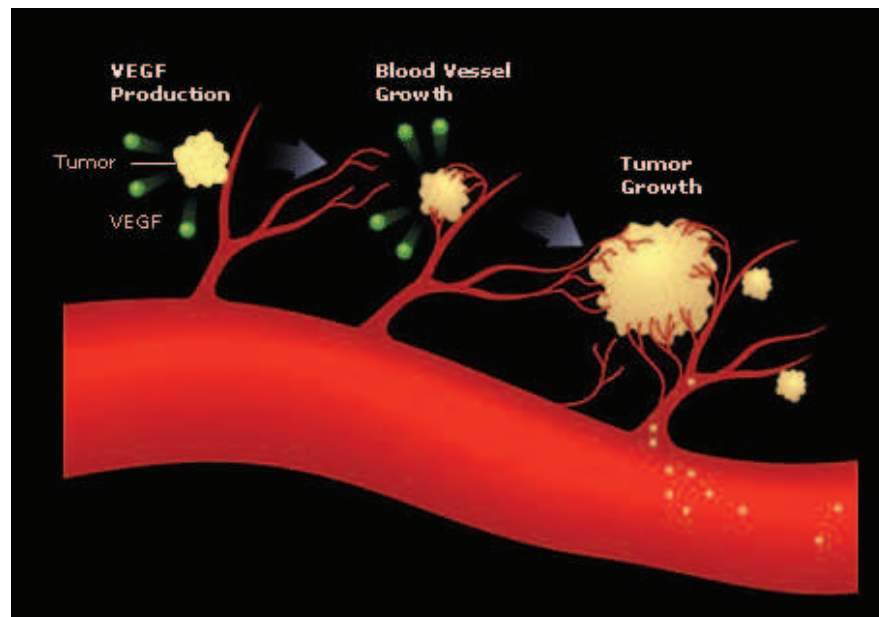


FIGURE 1.10 – Schéma illustrant le rôle du VEGF pour la formation de nouveaux vaisseaux permettant la croissance tumorale (source : <http://www.gene.com>).

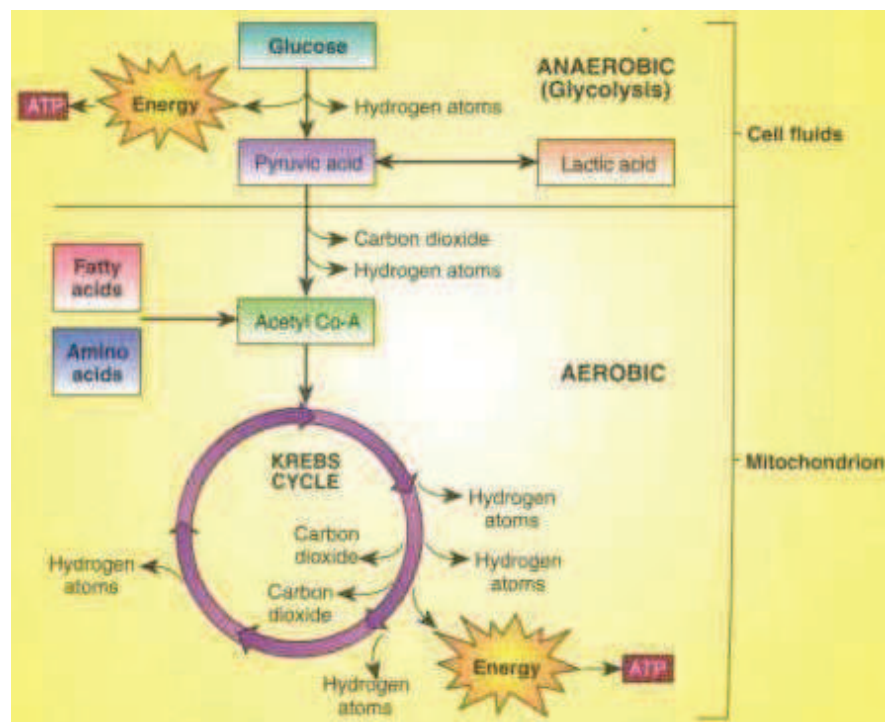


FIGURE 1.11 – Glycolyse aérobie et anaérobie [25].

d'électrons permettant le passage du pyruvate dans la mitochondrie, sa conversion en AcétylCoA (produisant 3 ATP) et la production de 12 ATP par le cycle de Krebs. En conditions anaérobiques, le passage du pyruvate dans la mitochondrie n'est plus possible. Cependant le pyruvate peut être transformé en lactate par réoxydation des 2 NADH2 et conduisant à la production de 2 ATP. La production d'énergie est donc beaucoup plus faible en état d'anaérobie (36 ATP vs. 2 ATP).

Cette glycolyse anaérobique entraîne une hyperconsommation du glucose afin de pouvoir fournir aux cellules l'énergie qui leur est nécessaire. On retrouve dans ces cellules une surexpression des gènes liés au transport membranaire et à la synthèse du glucose (exemple : GLUT1).

1.1.3 Conclusion

En conclusion, c'est l'activation d'oncogènes couplée à l'altération sur les deux allèles de gènes suppresseurs de tumeurs qui permettent à une cellule saine d'acquérir la capacité à devenir tumorale et à proliférer. Cependant la prolifération tumorale ne peut avoir lieu sans être associée à une néoangiogenèse permettant l'apport de l'oxygène et des nutriments nécessaires à la survie des cellules tumorales. Cette néovascularisation n'étant que faiblement régulée, ces apports n'ont pas lieu de manière homogène dans la tumeur et des zones de forte hypoxie conduisent les cellules de ces régions à augmenter leurs activités glycolytiques pour assurer la production d'énergie nécessaire en état d'anaérobie. Les conditions dans lesquelles se déroule ce processus de croissance ainsi que le microenvironnement cellulaire peut donc conduire à l'apparition de tumeurs avec une grande variabilité en termes d'hétérogénéité.

1.2 Diagnostic des cancers

Les tumeurs peuvent se développer à partir de n'importe quelles cellules de l'organisme et peuvent toucher la majorité des organes et tissus. La partie précédente a permis de montrer que les tumeurs pouvaient également avoir une large variabilité en terme d'hétérogénéité. Par conséquence, l'hétérogénéité, le site tumoral et l'histologie sont trois facteurs qui conduisent à une grande variabilité de cancer. Il est donc indispensable d'avoir des méthodes de classification et de diagnostic précis afin de pouvoir orienter les patients vers une thérapie adaptée à leurs pathologies.

1.2.1 Classification et diagnostic des cancers

1.2.1.1 Sites tumoraux

Le cancer peut toucher une multitude d'organes et tissus tel que le poumon, le sein, la prostate, le colon, le rectum, la thyroïde, le col de l'utérus, la sphère ORL (oto-rhino-laryngée), le rein, le foie, le cerveau, les testicules, le pancréas, les os, la peau, le sang, l'œsophage, ...

Les cancers les plus fréquents chez l'homme sont les cancers du poumon, de la prostate et colorectaux avec respectivement 71000, 27500 et 21500 nouveaux cas estimés

en 2011 en France. Chez la femme les cancers du sein, du colon et du poumon sont les localisations les plus fréquentes et le nombre de cas estimé en 2011 en France est respectivement de 53000, 19000 et 12000 [26].

Le taux de survie relative à 5 ans dépend fortement de la localisation. Si par exemple le taux est de presque 100% pour le cancer de la prostate il est de 61% pour les cancers ORL, de 17% pour le cancer de l'œsophage et de seulement de 6% pour le cancer du pancréas [27].

1.2.1.2 Type histologique

Le type de cellule dont la mutation a conduit à l'apparition d'une tumeur est également très variable et l'on pourra en distinguer 5 types majeurs :

1. les carcinomes qui proviennent des cellules épithéliales et qui peuvent être divisés en sous catégories en fonction des tissus épithéliaux touchés (exemple : adénocarcinome (pour l'épithélium glandulaire) et épithélioma spinocellulaire (pour l'épithélium malpighien kératinisé). La majorité des tumeurs sont de ce type histologique.
2. les sarcomes, qui proviennent de cellules conjonctives, présentent dans les tissus mous ainsi que les os. Ce type histologique peut être divisé en sous types : leiomyosarcomes (tumeurs musculaires), liposarcomes (tumeurs graisseuses), ...
3. les lymphomes qui proviennent des cellules du système lymphatique et qui peuvent être divisés en deux grandes catégories : les lymphomes de Hodgkin, caractérisés par la présence de cellules spécifiques (cellule de Sternberg) et les lymphomes non hodgkiniens incluant tous les autres types de lymphome.
4. les tumeurs germinales qui proviennent des cellules germinales primitives qui peuvent être classées en sous catégories dépendant de l'étape de différenciation cellulaire à laquelle est survenue la transformation maligne.
5. les blastomes qui proviennent de cellules embryonnaires et qui touchent donc des cellules indifférenciées.

Le type histologique de la tumeur est un élément essentiel lors du diagnostic afin de connaître les régions potentiellement métastatiques.

1.2.1.3 Classification

Classification TNM

Définir la localisation et le type histologique des tumeurs ne suffit pas à avoir une classification précise. Effectivement pour une localisation et un type histologique donné, une grande disparité en terme de volume, d'envahissement local, d'atteinte ganglionnaire ou de métastases à distance existe. C'est pour cette raison que l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) a défini un système de classification appelé TNM (Tumor – lymph Nodes – Metastasis).

Le T correspond aux caractéristiques de la tumeur primaire (taille, envahissement local) On notera T0 lorsqu'il n'y a pas d'évidence de tumeur primaire. Tis pour un

carcinome in situ (état précancéreux) et T1 à T4 pour une présence de tumeurs. La valeur entre 1 et 4 associée étant liée à la taille et l'agressivité de la tumeur. Chaque type de cancer a ses propres spécificités pour calculer ce chiffre.

Le N correspond à la présence ou non de ganglions lymphatiques régionaux métastasés. On notera NX lorsque l'évaluation tumorale des ganglions n'est pas possible. N0 lorsque aucune métastase ganglionnaire n'est constatée et N1 à N3 en fonction de la taille et du nombre de ganglions envahis.

La lettre M sert à catégoriser la présence ou absence de métastases à distance (incluant les ganglions lymphatique non régionaux). On notera MX lorsque l'évaluation n'est pas possible et M0 et M1 s'il y a respectivement une absence ou une présence de métastase à distance.

Autres systèmes de classification

La classification TNM bien que précise offre beaucoup de combinaisons possible rendant l'interprétation directe difficile. Pour palier à cette contrainte, l'AJCC a développé un système de stades allant de 0 à IV permettant de regrouper des combinaisons TNM à un stade graduant la gravité du cancer. Ces tables de conversion du TNM en un stade sont spécifiques à une localisation et un type histologique et sont en lien avec le pronostic clinique. La table 1.1 montre la table proposée par l'AJCC pour les cancers de l'œsophage.

TABLE 1.1 – Table de correspondance entre le TNM et le stage défini par l'AJCC pour les cancers de l'œsophage

Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
	T1-2	N1	M0
	T1-2	N2	M0
IIIA	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
IIIB	T3	N2	M0
IIIC	T4a	N1-2	M0
	T4b	Tous	M0
	Tous	N3	M0
IV	Tous	Tous	M1

En plus du stade il est également possible de définir un grade tumoral afin de définir à quel point les cellules tumorales semblent anormales suite à une observation au

microscope. Un bas grade sera utilisé pour des cellules bien différenciées et un haut grade pour des cellules tellement indifférenciées qu'il est impossible d'en définir le type histologique. Ce système de grade permet donc d'avoir une idée de l'agressivité de la tumeur. Il dépend des localisations tumorales et sont sur des échelles différentes.

Diagnostic

Le diagnostic d'un cancer est réalisé en deux étapes :

- une phase de présomption suite à l'apparition de signes cliniques qui sont la circonstance de la découverte du cancer
- une phase de certitude qui sera apportée par examen anatomo-pathologique

Les circonstances de découvertes sont nombreuses. La découverte d'un cancer peut avoir lieu par hasard, avant tout symptôme clinique à un stade donc précoce. Par exemple grâce un dépistage de masse (ex : cancer du sein [28]) ou par des radiographies effectuées pour d'autres raisons (ex : médecine du travail). La découverte peut également avoir lieu à un stade semi-précoce grâce à des symptômes persistant ou s'aggravant malgré un traitement habituel, une dégradation de l'état général du patient, la modification de l'apparence d'un grain de beauté, un nodule palpable, des troubles digestifs, ... La découverte peut finalement avoir lieu à un stage plus évolué par la présence :

- de signes locaux orientant vers un organe précis (ex : hémorragie, douleur)
- de signes généraux : asthénie, anorexie, amaigrissement, ...
- des signes inflammatoires sans cause évidente
- des signes de complication (ex : occlusion, infection, paralysie, ...)

Après avoir diagnostiqué des signes cliniques permettant de suspecter un cancer chez le patient, un examen anatomo-pathologique est nécessaire pour constituer le diagnostic de certitude et orienter les examens complémentaires. Cet examen comprend une étude macro et microscopique de la lésion.

L'examen macroscopique peut être effectué par vision directe ou endoscopique si la tumeur est accessible par ses méthodes (ex : tumeur de l'œsophage généralement observable par endoscopie). Si ce n'est pas le cas cet examen est généralement effectué sur des images TDM ou TEP/TDM qui permettent aisément de mettre en évidence les lésions tumorales. L'analyse microscopique est quant à elle généralement réalisée sur des cellules provenant de sécrétions naturelles (ex : crachats) ou obtenues par ponction dans une séreuse. Cependant cette analyse n'a de valeur formelle que si les résultats sont positifs. L'affirmation du caractère malin des cellules demande un observateur expérimenté et les caractéristiques tumorales (histologie, degré de différenciation) ne peuvent pas être évaluées de manière précise. C'est pourquoi cet examen est souvent complété par l'analyse d'un fragment tissulaire obtenue par biopsie (ou examen de la pièce opératoire) et permet à la fois d'étudier les anomalies cellulaires et les modifications de la structure du tissu. Cet examen permet d'affirmer le diagnostic du cancer, de déterminer le grade histologique et l'activité mitotique ainsi que de définir l'extension locale en cas de diagnostic positif.

Le but du bilan d'extension est de définir le stade TNM de la tumeur. Celui-ci peut

être réalisé à l'aide de techniques d'imagerie. On compte de nombreuses modalités qui présentent toutes leurs avantages et inconvénients. La radiographie (pulmonaire, osseuse ou mammographie) qui sera surtout utilisée pour les cancers du poumon, du sein ou d'origine osseuse. L'échographie qui est une technique non-invasive mais opérateur-dépendant qui pourra être réalisée sur des cancers d'origine abdominale ou pelvienne. L'imagerie par tomodensitométrie qui est utilisable pour toutes les localisations tumorales et qui est indispensable si un traitement par radiothérapie est envisagé (utilisée pour la dosimétrie et la planification du traitement). Cette modalité permet de repérer les lésions dont la taille dépasse 5 mm. L'imagerie par résonnance magnétique (IRM), utilisée par exemple pour des cancers d'origine cérébrale, présente l'avantage d'être une solution non irradiante mais qui ne pourra cependant pas être utilisée sur des patients ayant des corps étrangers en métal (ex : pace-makers) . L'imagerie isotopique (scintigraphie ou TEP) qui malgré sa faible résolution s'avère être une très bonne option pour la recherche de métastase à distance et l'extension ganglionnaire. La figure 1.12 montre des clichés obtenus par ces différents types d'imagerie pour divers cancers. Le bilan d'extension peut être également réalisé par endoscopies des voies digestives, respiratoires, urinaires ou génitales afin de rechercher d'autres localisations tumorales. Par exemple, pour le cancer de l'œsophage il n'est pas rare de trouver des tumeurs sur différents niveaux de l'œsophage [29].

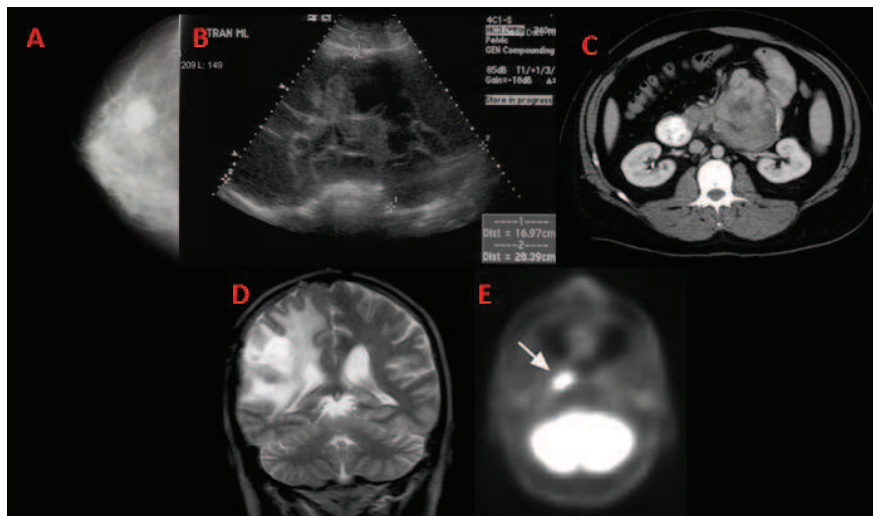


FIGURE 1.12 – Résumé des différentes modalités d'imagerie utilisées pour le bilan d'extension. A. Mammographie (cancer du sein), B. Echographie (cancer de l'ovaire), C. Image TDM (cancer gastro-intestinal), D. Image IRM (Glioblastome), E. Image TEP (cancer ORL).

A la suite de ce bilan d'extension, une décision thérapeutique pourra être prise par concertation de médecins de différentes spécialités au regard des différentes informations caractéristiques de la tumeur.

1.3 Options thérapeutiques

Le but du traitement est d'obtenir la guérison du patient (traitement à visée curative). Si la guérison n'est pas possible, des traitements à visée palliative seront alors effectués afin d'atténuer les symptômes et ralentir aussi longtemps que possible l'évolution de la maladie. Les options thérapeutiques sont nombreuses : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, thérapie ciblée, hormonothérapie et immunothérapie. C'est le diagnostic et bilan d'extension qui vont permettre de diriger le patient vers l'un (ou une combinaison) de ces traitements. Lorsqu'une combinaison de traitement est proposée, il pourra y avoir le choix d'un traitement principal auquel seront associés des traitements adjuvants qui ont pour but de renforcer l'efficacité du traitement principal. Il est également possible de proposer plusieurs traitements en parallèle et l'on parlera alors de thérapie concomitante.

Devant la nature des différents traitements envisageables et des procédures de diagnostics, des médecins de nombreuses spécialités (chirurgiens, radiothérapeutes, chimiothérapeutes, pathologiste et spécialistes de l'organe touché) doivent se réunir lors de RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) afin de se concerter sur la meilleure option thérapeutique et proposer un programme personnalisé de soins (PPS).

La suite de cette partie vise à exposer plus en détail ces différentes options thérapeutiques.

1.3.1 La radiothérapie externe

Le traitement par radiothérapie externe consiste à déposer une dose de rayonnements ionisants dans une zone cancéreuse prédéfinie afin d'en détruire les cellules et donc de bloquer la prolifération de ces cellules atteintes. Il conviendra de cibler au possible la zone à irradier afin de maximiser la préservation des tissus sains et organes à risques avoisinants. Cette irradiation est effectuée à l'aide d'un accélérateur linéaire de particules (figure 1.13). Cet appareil utilise un champ électrique pour conférer de l'énergie à un faisceau de particules. Les rayonnements utilisés sont généralement des photons ou des rayons X mais peuvent être également des protons voir des ions carbone.

Ce traitement peut être réalisé dans la majorité des cancers et peut être à visée curative ou palliative. Lorsqu'il est réalisé comme traitement néoadjuvant ou adjuvant (avant ou après un autre traitement, généralement la chirurgie) son rôle sera de diminuer les risques de récurrence locale [30, 31]. En cas de traitement néoadjuvant avant chirurgie le but de cette thérapie sera la réduction du volume tumoral avant l'opération.

Les effets des rayonnements ionisants sur les tissus sont de deux ordres : direct et indirect. L'effet direct entraîne des lésions de l'ADN des cellules touchées, créant ainsi une incapacité de ces cellules à proliférer et conduisant donc à leur mort. Un deuxième effet indirect de ces rayons sur la tumeur provient de la radiolyse de l'eau (ionisation de la molécule d'eau) qui entraîne l'apparition de radicaux libres endommageant les cellules avoisinantes. Ces cellules endommagées peuvent alors soit se réparer, soit muter, soit mourir. Il conviendra de souligner que ces rayonnements peuvent avoir un impact différent selon les lignées cellulaires, l'activité mitotique, le degré de différenciation et

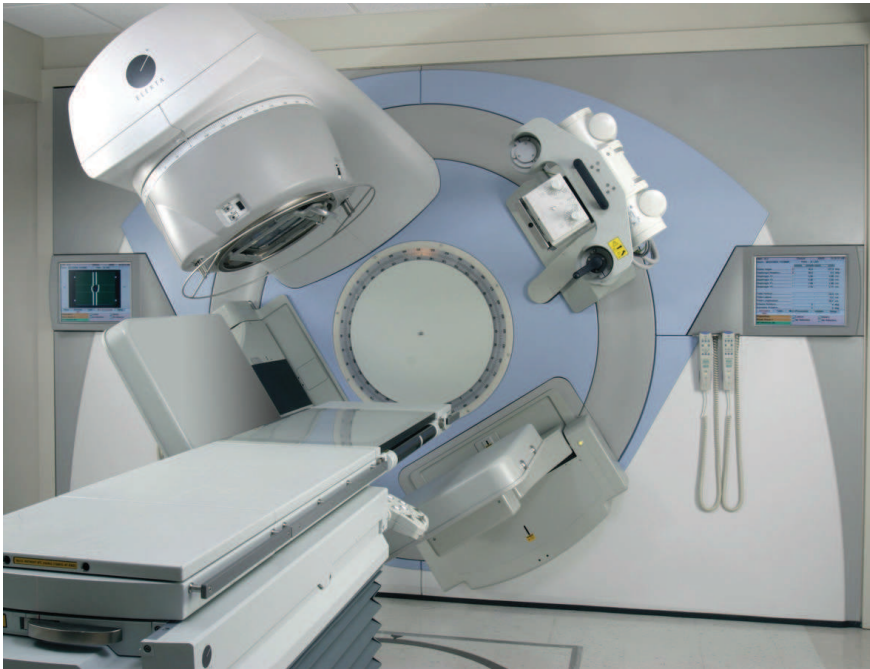


FIGURE 1.13 – Photographie d'un accélérateur linéaire de particule et de la table de positionnement du patient - Elekta Synergy system (source : <http://www.medicalexpo.fr/>).

les conditions du milieu (oxygénation, pH, ...). On parlera alors de radiosensibilité pour définir l'impact de tous ces paramètres sur les effets du rayonnement sur les cellules.

Par ailleurs, comme toutes les cellules sont impactées par ces rayonnements ionisants, l'enjeu majeur de ce traitement est d'arriver à maximiser son efficacité sur la tumeur et minimiser les effets sur les tissus et organes avoisinant. Cet objectif doit être atteint après caractérisation d'un volume cible en jouant sur la dose distribuée et son fractionnement.

La définition des volumes cibles en radiothérapie a été standardisée par l'ICRU (International Commission on Radiation Unit)[32] et passe par le contourage de 3 volumes cibles :

- le GTV (Gross Tumor Volume) correspondant au volume macroscopique défini à l'aide de l'imagerie TDM et/ou IRM, du compte-rendu histologique et de plus en plus sur des images TEP/TDM fusionnées
- le CTV (Clinical Target Volume) qui rajoute au GTV une marge de quelques millimètres afin de prendre en compte l'infiltration microscopique de la tumeur qui est invisible sur l'imagerie TDM
- le PTV (Planning Target Volume) qui est le volume sur lequel la dose sera prescrite. Le calcul de ce volume est réalisé à partir du CTV après ajout de marges pour prendre en compte les mouvements internes de la tumeur (mouvements respiratoires, battements cardiaques, ...) appelées IM (Internal Margins) et les incertitudes liées au système (repositionnement du patient entre chaque fraction,

...), marges appelées SM (Setup Margins).

La figure 1.14 illustre schématiquement ces différents volumes cibles.

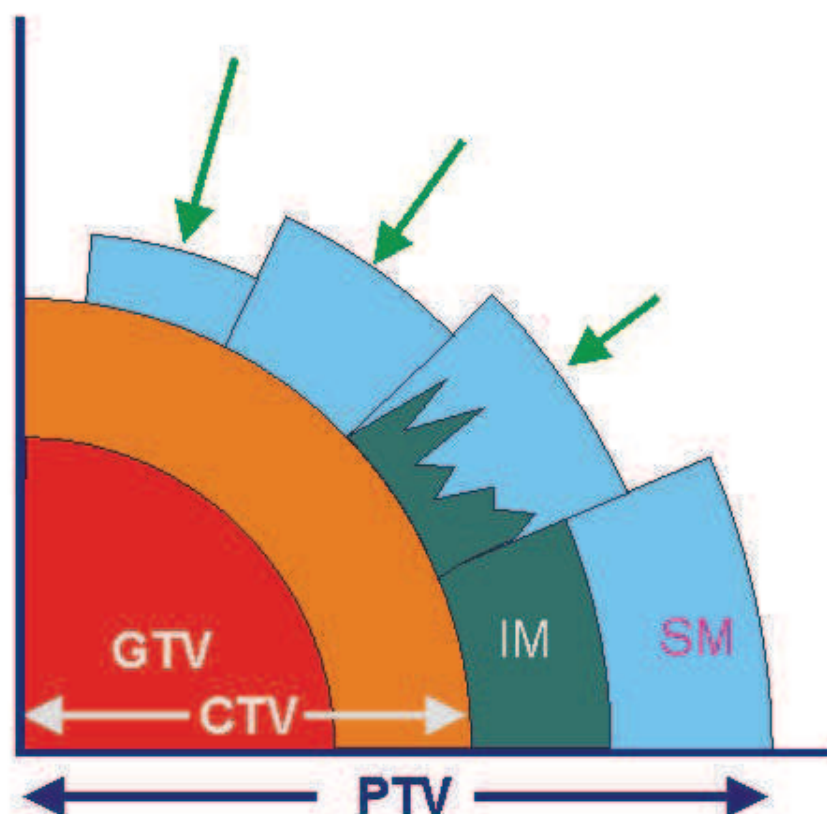


FIGURE 1.14 – Définition des différents volumes cibles en radiothérapie. Les flèches en vert représentent différents scénarios pour l'ajout des marges IM et SM [33].

Une fois le PTV défini, un logiciel de planification de traitement est utilisé afin de définir la balistique des faisceaux (nombre, orientation et énergie) de l'accélérateur linéaire. Ensuite, la planification de la dose est réalisée en fonction de la technique de radiothérapie utilisée. La plus courante étant la radiothérapie conformationnelle 3D avec modulation d'intensité (IMRT – Intensity Modulated Radiotherapy) qui permet de faire correspondre le plus précisément possible le volume d'irradiation avec le volume cible grâce à une modulation de la forme et de l'intensité des faisceaux d'irradiation au cours du traitement. Cette adaptation de la forme du faisceau est possible grâce à l'utilisation d'un collimateur multi-lames (figure 1.15).

D'autres techniques de radiothérapie existent. Par exemple, la radiothérapie guidée par l'image permet de contrôler la position exacte de la zone à traiter grâce à un dispositif radiologique intégré à l'accélérateur de particules. On peut également citer la radiothérapie asservie à la respiration qui consistera à prendre en compte les mouve-

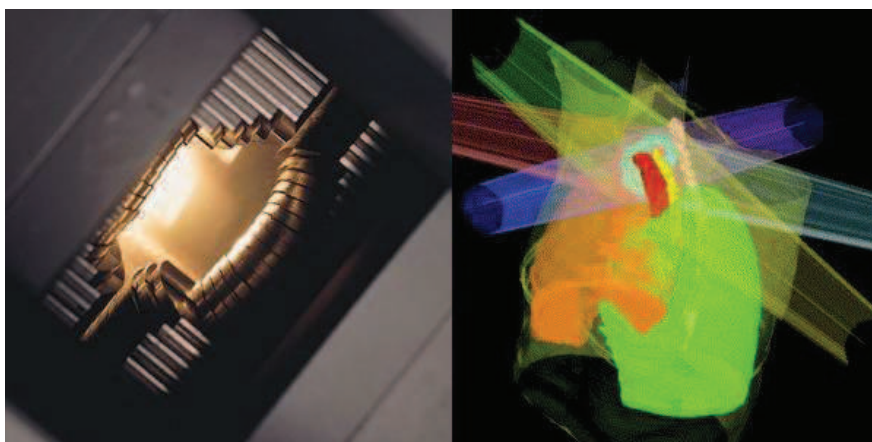


FIGURE 1.15 – Collimateur multi-lames à gauche (source : <http://www.centregray.com>) et visualisation tridimensionnelle des différents faisceaux d'irradiation à droite (adapté de Giraud et al. [34])

ments respiratoires du patient au cours de l'irradiation.

1.3.2 La chimiothérapie

Le terme de chimiothérapie est utilisé pour définir tous les traitements médicamenteux du cancer à l'exception des thérapies ciblées (voir 1.3.4). Ce traitement est administré par voie intraveineuse dans la majorité des cas ou par voie orale. L'administration par voie intraveineuse peut être effectuée à l'aide d'une perfusion mais si le médicament utilisé doit être administré sur plusieurs heures voir plusieurs jours elle pourra être faite à l'aide d'un cathéter et d'une chambre implantable (figure 1.16). Contrairement à la radiothérapie qui est un traitement locorégional, la chimiothérapie agit sur toutes les zones vascularisées de l'organisme.

Ce traitement peut être proposé comme traitement exclusif. Il peut être également proposé comme traitement néoadjuvant avant chirurgie dans le but de réduire le volume tumoral ou comme traitement adjuvant pour réduire les risques de récives locales [35]. De la chimiothérapie métastatique pourra également être réalisée afin de traiter des cellules cancéreuses qui se sont propagées dans d'autres parties du corps. Enfin ce traitement peut être proposé en combinaison avec de la radiothérapie (radiochimiothérapie concomitante) afin d'augmenter la radiosensibilité des cellules tumorales [36].

Ce traitement est réalisé en plusieurs cures avec des phases de repos d'une à quatre semaines entre chaque cure afin de permettre à l'organisme de récupérer des effets secondaires.

La chimiothérapie opère soit en détruisant les cellules cancéreuses, soit en bloquant leur prolifération grâce à l'utilisation d'agents cytotoxiques agissant sur l'ADN, l'ARN ou les protéines cellulaire. Il existe une cinquantaine de médicaments de chimiothérapie mais ils peuvent être classés en plusieurs catégories en fonction de leurs mécanismes d'action. La figure 1.17 montre à quel niveau du cycle cellulaire ces médicaments agissent.

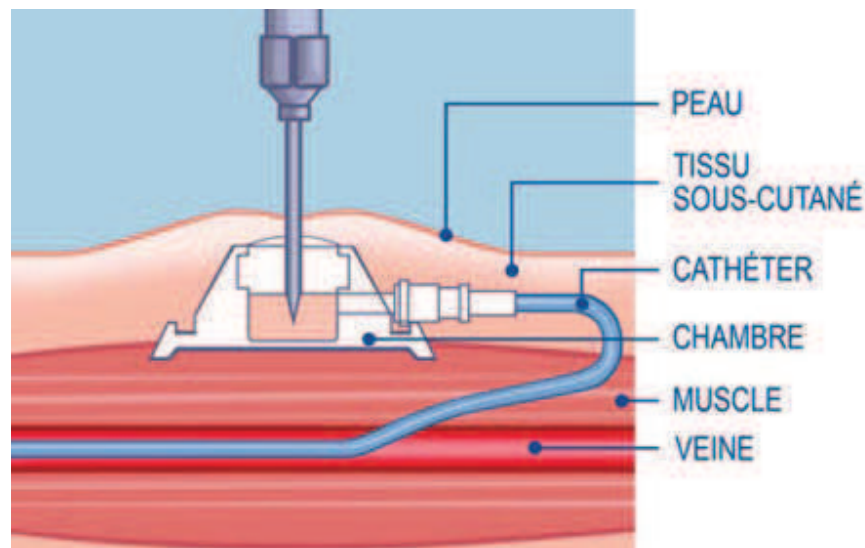


FIGURE 1.16 – Schéma d'un cathéter avec chambre implantable utilisé pour l'administration d'agents chimiothérapiques (source : <http://www.docvadis.fr>)

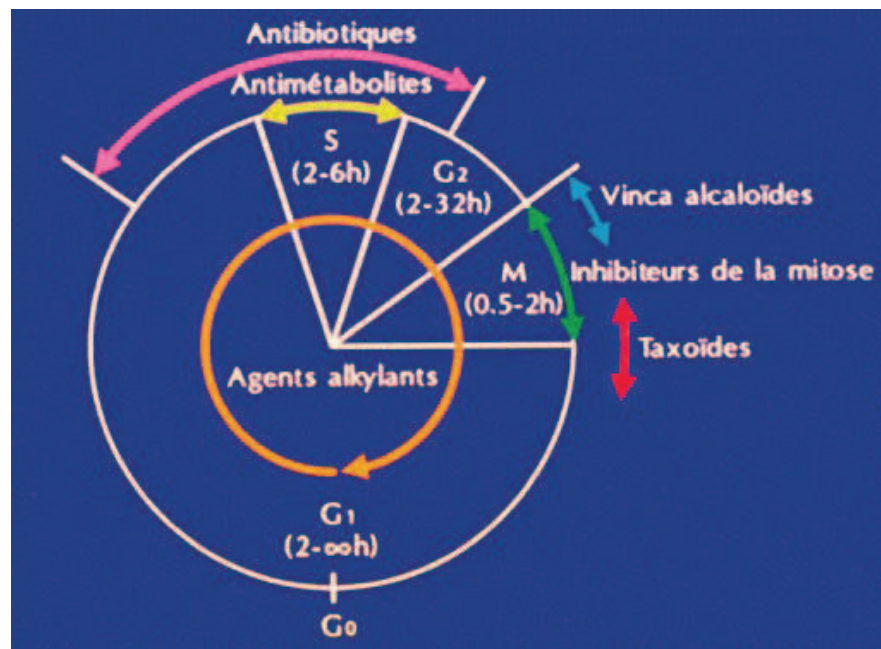


FIGURE 1.17 – Cibles de l'action des agents anticancéreux au niveau du cycle cellulaire (source : <http://www.urofrance.org>)

1.3.2.1 Les antimétabolites

Les antimétabolites sont des médicaments anticancéreux qui inhibent la synthèse des acides nucléiques, indispensable à la multiplication cellulaire. Ces molécules présentent une analogie avec les substances endogènes nécessaires à la synthèse soit d'acides nucléiques, soit d'enzymes.

Dans le premier cas il s'agit de médicaments ayant des structures chimiques semblables aux bases puriques ou pyrimidiques et sont donc acceptés comme substrats et inhibent ainsi la biosynthèse des acides nucléiques et protéines indispensables à la division cellulaire. Parmi ces analogues des bases pyrimidiques on pourra citer le 5-fluorouracile (5-FU) qui est le traitement anticancéreux le plus prescrit.

Dans le deuxième cas il s'agit d'inhibiteurs d'enzymes qui sont indispensables au métabolisme de l'acide folique (précurseur métabolique d'une coenzyme impliquée dans la synthèse des bases nucléiques)

1.3.2.2 Les antimitotiques

Ces agents agissent sur la formation des microtubules et la formation du fuseau mitotique. Ils peuvent être classés en deux catégories : les vinca-alcaloïdes qui inhibent la polymérisation des dimères d' α - β tubuline en microtubules (ex : taxol) et les taxoïdes qui à l'inverse inhibent la dépolymérisation des microtubules en tubuline (ex : docé-taxel). Les chromosomes ne peuvent donc plus migrer vers les pôles du noyau empêchant ainsi la division cellulaire. La figure 1.18 illustre ces deux catégories d'antimitotiques.

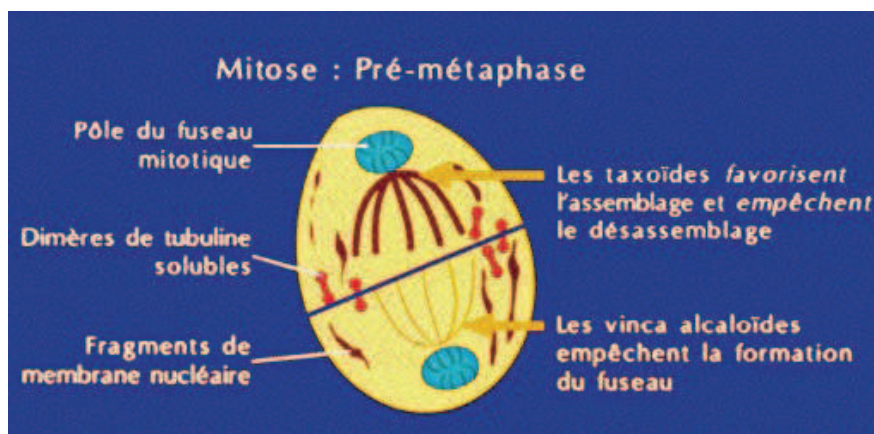


FIGURE 1.18 – Principe d'action des taxoïdes et vince-alcaloïdes (source : <http://www.urofrance.org>)

1.3.2.3 Les agents alkylants, intercalants et inhibiteurs des topoisomérases

Ces trois types d'agents agissent directement sur l'ADN.

Les agents alkylants tel que le Cisplatine sont des composés capables d'introduire une ou plusieurs chaînes d'alkyles dans une molécule. Ces agents sont divisés en deux

catégories : les monofonctionnels, n'ayant qu'un seul lien chimique avec l'ADN et les bifonctionnels pouvant créer des ponts entre différents secteurs de l'ADN. La fixation de ces agents sur l'ADN empêche donc la réplication de l'ADN. Cependant dans le cas des agents monofonctionnels les altérations de l'ADN peuvent ne pas être suffisante pour bloquer la réplication de l'ADN (notamment, à cause des mécanismes de réparation de l'ADN par des enzymes) et favoriser donc l'apparition de nouvelles cellules mutées susceptibles de dégénérer en cancer chimio-induits.

Les agents intercalants agissent, comme leur nom l'indique, en s'intercalant entre deux paires de bases de la double hélice de l'ADN, provoquant ainsi des modifications de structure inhibant la transcription et la réplication de l'ADN.

Les topoisomérases I et II sont des enzymes ayant un rôle majeur lors de la transcription et la réplication de l'ADN. Leurs rôles sont de couper un ou deux brins de l'ADN afin de permettre à d'autres enzymes de la cellule d'assurer la transcription et la réplication de l'ADN. Le rôle des agents inhibiteurs des topoisomérases est donc d'empêcher les réparations de ces coupures sur les brins d'ADN, réalisées par les topoisomérases. Ces coupures finissent donc par interrompre le cycle de la division cellulaire et conduit la cellule à sa mort.

1.3.2.4 Mono et polychimiothérapie

Le choix des agents chimiothérapeutiques dépend essentiellement des organes à traiter. Les molécules donnant les meilleurs résultats sur chaque type de cancer ont été identifiées grâce à des études randomisées mais peuvent être amenées à évoluer. De plus, très fréquemment, différents type d'agents chimiothérapeutiques sont combinés entre eux pour augmenter leur efficacité.

Par exemple, pour le cancer de l'œsophage la combinaison de 5-FU et de cisplatine est le traitement chimiothérapeutique le plus couramment utilisé et cette association a montré une augmentation de la réponse thérapeutique de 16% par rapport au cisplatine utilisé seul sur une étude randomisée de phase II [37].

1.3.2.5 Effets secondaires

L'un des principaux inconvénients de la chimiothérapie est qu'elle entraîne de nombreux effets secondaires (troubles de l'appareil digestif, perte de l'appétit, fatigue, aplasie, troubles respiratoires, noircissement des ongles et orteils, réactions allergiques, perte de cheveux, ...). C'est d'ailleurs pour cette raison que les cures de chimiothérapies doivent être au minimum espacées d'une semaine. Ces effets secondaires sont liés au fait que ces agents chimiothérapeutiques sont capables d'agir sur toutes les cellules saines de l'organisme et principalement sur les cellules qui se divisent rapidement tel que les cellules endocrines (tube digestif), les kératinocytes (cheveux, poils, ...), les gamètes (cellules de la reproduction), les cellules hématopoïétiques (moelle osseuse),...

1.3.3 La chirurgie

La chirurgie est l'acte le plus couramment pratiqué et souvent le plus efficace pour le traitement du cancer. Les chirurgies réalisées peuvent avoir des visées curatives, de réductions tumorales, exploratrices ou palliatives.

1.3.3.1 La chirurgie curative

La chirurgie curative consiste en une exérèse radicale de la tumeur primitive et/ou secondaire et des tissus avoisinants afin de garantir une marge de sécurité pour limiter les risques de récurrence locale due à des envahissements microscopiques péritumoraux. Afin de limiter le volume de l'exérèse, des traitements néoadjuvants radio et/ou chimiothérapie peuvent être envisagés. Lors de cette chirurgie un curage ganglionnaire est également pratiqué permettant l'évaluation de l'envahissement ganglionnaire. La pratique de ces chirurgies est très standardisée et doit suivre des protocoles spécifiques selon les organes touchés.

Dans le cadre du cancer de l'œsophage, la chirurgie de référence sera une œsophagectomie (figure 1.19) avec curage ganglionnaire et plastie gastrique. L'examen d'au moins 6 ganglions médiastinaux est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire selon les recommandations de l'UICC.

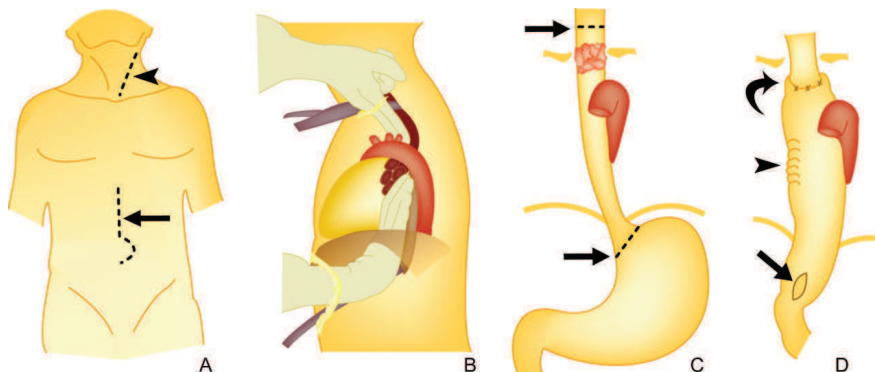


FIGURE 1.19 – Illustration d'une œsophagectomie. A : zones d'incisions B : coupure de l'œsophage via les deux zones d'incisions. C : séparation de l'œsophage de ses structures adjacentes et curage ganglionnaire D : suture de l'œsophage restant et du tube gastrique [38]

1.3.3.2 La chirurgie de réduction tumorale

Une chirurgie peut être réalisée même si l'exérèse complète de la tumeur n'est pas possible. Le but est alors de réduire au maximum le volume tumoral afin d'accroître l'efficacité de traitements adjuvants pour traiter le résidu tumoral.

1.3.3.3 La chirurgie exploratrice

Ce type de chirurgie ne rentre pas dans le cadre de la thérapie. Il s'agit, suite au diagnostic d'une tumeur, d'une opération visant à prélever un fragment de tissu (biopsie) afin d'obtenir les informations nécessaires à la caractérisation de la tumeur ou des ganglions lymphatiques.

1.3.3.4 La chirurgie palliative

La chirurgie palliative doit être rapide et de faible agressivité. Elle a pour objectif d'améliorer le confort du patient ou de préserver une fonction vitale menacée. Ce type de chirurgie est de moins en moins pratiquée notamment grâce au développement de techniques d'analgésie (insensibilisation à la douleur) et de radiologie interventionnelle.

1.3.4 Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont avec la chimiothérapie les deux types de traitement médicamenteux du cancer. Ces nouveaux agents médicamenteux agissent à un niveau moléculaire et visent des protéines impliquées dans la cancérogénèse. Plus particulièrement, ils agissent sur les médiateurs cellulaires conférant aux cellules leurs caractéristiques tumorales (cf 1.1.1). Dans la majorité des cas, la spécificité de ces agents a pour effet de mieux épargner les cellules normales que les agents de chimiothérapie, d'où une toxicité diminuée. Ce traitement peut être utilisé seul ou en combinaison avec d'autres stratégies thérapeutiques. Ils peuvent agir sur l'inhibition du signal de transduction cellulaire, l'inhibition de l'angiogenèse ou la modulation de l'apoptose.

1.3.4.1 Inhibition du signal de transduction

Le signal de transduction correspond à l'ensemble du processus par lequel les cellules perçoivent un changement dans leur environnement. Des récepteurs à la surface de la cellule permettent la reconnaissance de ligands spécifiques qui vont entraîner la transmission d'un signal à travers le cytoplasme et le noyau et qui vont entraîner des réponses de la cellule et une modulation de l'expression des gènes. La figure 1.20 illustre ces différentes étapes.

Des thérapies ciblées ont été développées afin de pouvoir inhiber la prolifération cellulaire via une action au cours des différentes étapes de la transduction. Par exemple des molécules sont à l'essai pour bloquer l'étape de farnéylation du gène RAS (cf 1.1.1.2).

1.3.4.2 Inhibition de l'angiogenèse

Nous avons vu dans la partie 1.1.2.1 qu'au delà de quelques mm³, une tumeur ne peut se développer qu'en parallèle d'une croissance de nouveaux vaisseaux. C'est pour cela que les facteurs liés à l'angiogenèse sont une cible de choix pour la thérapie ciblée. Plusieurs agents anti-angiogéniques ont été mis au point et ciblant diverses protéines liées à l'angiogenèse tel que le VEGF, le PDGF ou les TKI (récepteur du VEGF sur les

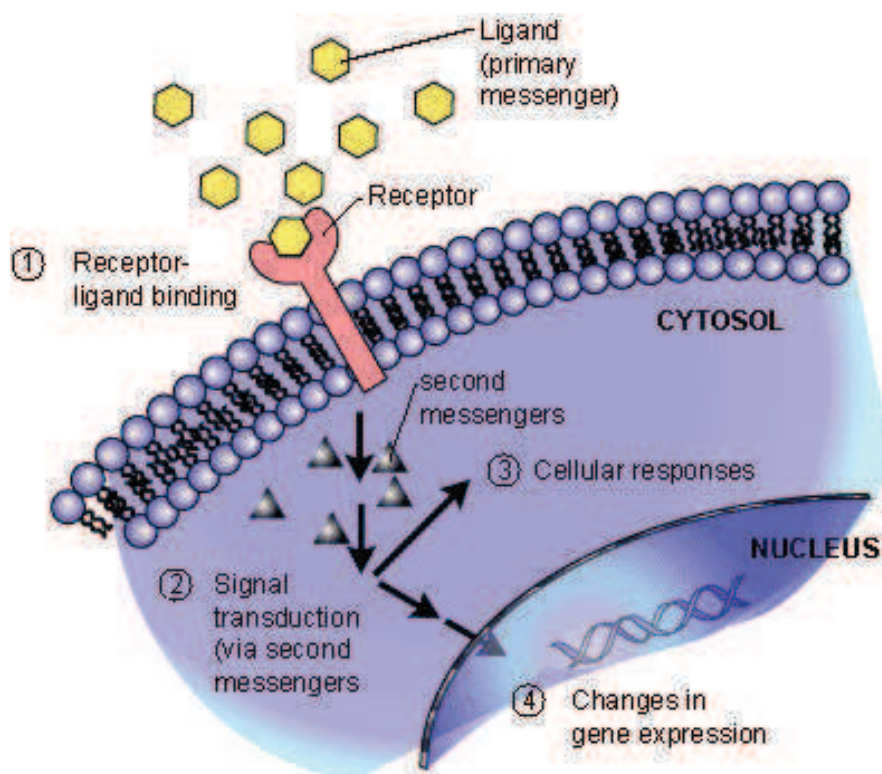


FIGURE 1.20 – Schéma illustrant la transduction du signal. 1 : fixation du ligand sur un récepteur membranaire 2 : transmission du signal via des seconds messagers au travers du cytoplasme 3 : réponses cellulaire 4 : modulation de l'expression de gènes.

cellules endothéliales). Le premier agent mis au point a été le bevacizumab (Avastin®) qui est un anticorps monoclonal humanisé capable de se lier à toutes les isoformes du VEGF. Cet agent est commercialisé en France depuis 2005. Son mode d'action est le suivant : le VEGF, produit en grande quantité par les cellules cancéreuses, va se fixer sur cet anticorps et, par conséquent, moins de VEGF parviendront à se fixer sur les TKI des cellules endothéliales évitant ainsi la néoangiogenèse (figure 1.21).

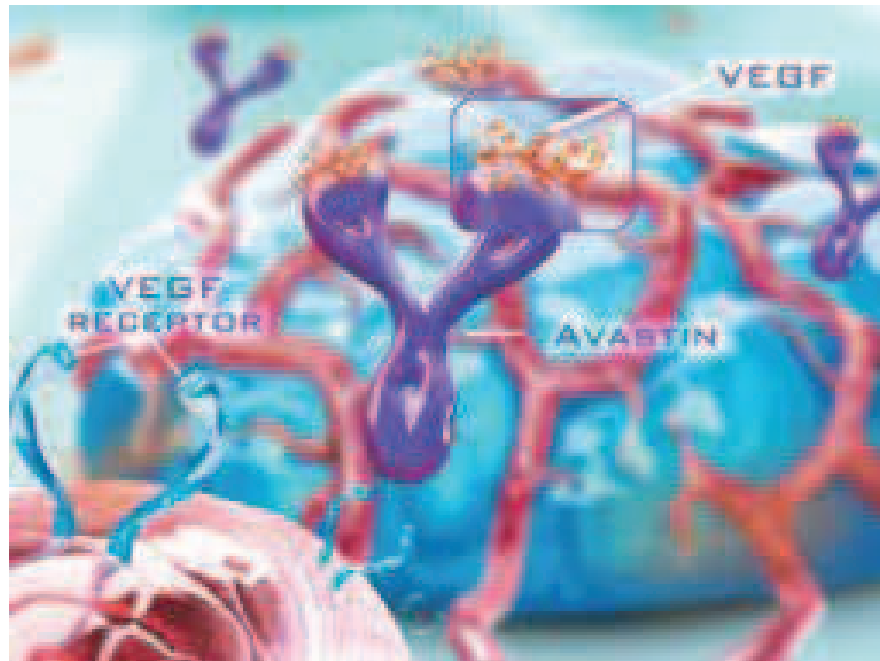


FIGURE 1.21 – Action du bevacizumab sur le VEGF (source :<http://www.avastin-info.com>).

1.3.4.3 Modulation de l'apoptose

Comme nous l'avons vu dans la partie 1.1 les cellules cancéreuses se caractérisent également par une altération du contrôle de la mort cellulaire programmée qui est liée à une déficience des molécules impliquées dans la voie apoptotique. La restauration de cette voie est également une cible importante pour les thérapies ciblées. Ces agents agissent soit en stimulant les facteurs pro-apoptotiques, soit en introduisant des molécules anti-apoptotiques, soit en réactivant la fonction de gènes suppresseurs de tumeurs.

1.3.4.4 Conclusion

Ces traitements rendus possibles grâce à la compréhension des mécanismes biologiques de la cellule cancéreuse ont, dans de nombreux cas, donné de meilleurs résultats que le traitement par chimiothérapie. Cependant même si la toxicité de ces traitements est inférieure à celle des agents chimiothérapeutiques des effets secondaires existent. Ils sont

très divers et mal compris à l'heure actuelle. Enfin le principal désavantage reste le coût de ces agents (ex : 2500€/injection pour le bevacizumab)

1.4 Conclusion du chapitre

Ce chapitre a permis de montrer, dans une première partie, le processus de cancérogenèse et d'expliquer les phénomènes aboutissant à un développement tumoral hétérogène. La deuxième partie s'est essentiellement focalisée sur le diagnostic et les nombreuses options thérapeutiques du cancer. C'est au regard de ces deux aspects qu'il paraît donc primordial de pouvoir caractériser la tumeur, non seulement, dans son ensemble mais également plus localement, et ce le plus précocement possible afin de pouvoir proposer aux patients les traitements les plus adaptés.

Le chapitre suivant est consacré à l'imagerie médicale et plus particulièrement la TEP, technique d'imagerie qui sera utilisée dans cette thèse afin de caractériser l'hétérogénéité tumorale.

Chapitre 2

Utilisation de l'imagerie en clinique

2.1 Introduction

L'imagerie médicale d'aujourd'hui repose sur cinq principes majeurs de fonctionnement (les rayons X, les ultrasons, la résonance nucléaire, la radioactivité et l'imagerie optique) ayant leurs avantages et inconvénients. L'imagerie médicale remonte à 1895 avec la découverte du principe des rayons X par le physicien allemand Wilhelm Conrad Röntgen qui lui a valu un prix Nobel en 1901 (figure 2.1). S'en suit l'utilisation des ultrasons avec la première échographie réalisée en 1955 par le cardiologue suédois Inge Edler. En 1972 le premier scanner à rayon X est mis au point par les britanniques Allan Mc Cornack et Godfrey N. Hounsfield qui reçurent un prix Nobel en 1979. En 1973, suite à la découverte de la résonance nucléaire par Edward Purcell et Felix Bloch (prix Nobel 1952) en 1945 la première image IRM fut réalisée par le chimiste américain Paul Lauterbur. Enfin en 1990, c'est au tour de l'imagerie nucléaire de connaître un véritable essor.

Ces techniques d'imagerie sont en évolution constante afin d'avoir des images de meilleur rapport signal à bruit, plus spécifiques et plus sensibles. Le but de ce chapitre est de présenter ces différentes techniques d'imagerie et leurs domaines d'applications cliniques en mettant particulièrement l'accent sur l'imagerie TEP et son utilisation en oncologie.

2.2 Imagerie et domaines d'applications cliniques

2.2.1 Imagerie anatomique

L'imagerie anatomique ou structurale regroupe la radiologie conventionnelle, la TDM, l'échographie et l'IRM. Ces techniques permettent d'obtenir des informations sur la structure des organes (forme, délimitation, ...).

La radiologie met en œuvre la capacité des rayons X à traverser le corps humain avec un coefficient d'absorption dépendant de la nature des tissus traversés. Une image de transmission peut donc ainsi être obtenue en plaçant un film photographique derrière le patient. Cette technique d'imagerie se révèle particulièrement utile pour la détection de



FIGURE 2.1 – Première image radiologique réalisée par le physicien Röntgen en 1895 sur la main de sa femme (source : <http://culturesciences.chimie.ens.fr>).

fractures ou des dommages tissulaires. La TDM reprend ce même principe mais avec des rayons provenant d'une source mobile et des capteurs à la place du film photographique. Suite à une étape de reconstruction tomographique, il est possible avec cette technique d'obtenir des images de coupes transversales du patient (figure 2.2). Ces deux techniques d'imagerie permettent d'obtenir une cartographie de la distribution anatomique de l'atténuation des rayons X par les organes et donc de leur densité.

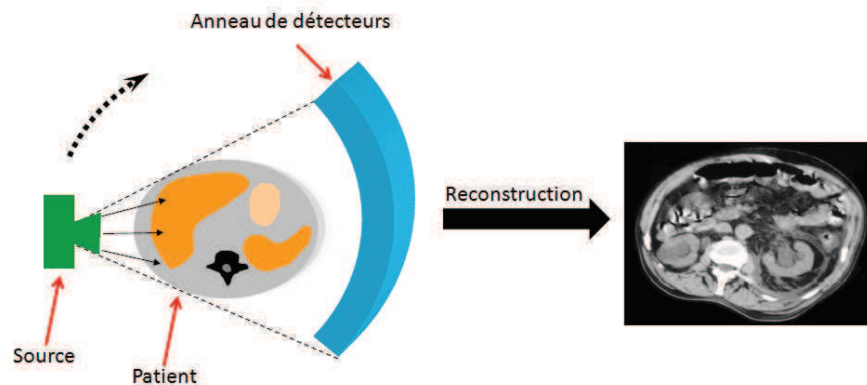


FIGURE 2.2 – Principe d'acquisition d'une image TDM.

L'échographie est une technique largement utilisée en cardiologie et en obstétrique. Elle utilise les propriétés des ultrasons. Une sonde est directement placée sur la peau du patient et c'est la réception de l'écho du faisceau émis qui permet la construction d'une image.

L'IRM quant à elle utilise les propriétés magnétiques des protons. C'est la mise en résonance de ces protons et la récupération de l'énergie renvoyée par ces noyaux d'hydrogène qui permettent la reconstruction des images. Cette technique est beaucoup utilisée en imagerie cérébrale et fournit de meilleurs contrastes que les imageries TDM et radiographiques pour les tissus mous.

2.2.2 Imagerie fonctionnelle

L'imagerie, dite fonctionnelle, ne s'intéresse pas à identifier des structures de l'organisme comme l'imagerie anatomique mais à mettre en avant les propriétés métaboliques d'organes, de tissus ou de cellules. Par conséquent, ce type d'imagerie permet d'étudier des processus pathologiques non pas par des altérations anatomiques mais par les modifications fonctionnelles et moléculaires qu'ils provoquent. Les principales techniques d'imagerie fonctionnelle sont la TEMP, l'IRM fonctionnelle et la TEP (qui sera présentée dans la partie suivante).

La TEMP est une technique d'imagerie nucléaire tomographique basée sur la scintigraphie. C'est-à-dire qu'elle utilise l'administration d'isotope radioactif au patient afin de produire une image par la détection de l'émission de photons γ issus de la désintégration de l'isotope radioactif. Les principaux domaines d'application de cette modalité

d'imagerie sont la cardiologie, la neurologie et l'oncologie.

L'IRM peut également être utilisée pour fournir des images fonctionnelles. Par exemple, en synchronisant l'acquisition des données par rapport au cycle cardiaque il est possible de restituer la dynamique des mouvements cardiaques au cours du cycle. En imagerie cérébrale il est possible de cartographier les aires cérébrales impliquées lors de stimulations sensorielles ou sensibles.

2.3 La tomographie par émission de positons (TEP)

Après un survol rapide des différentes techniques d'imagerie médicale nous allons nous focaliser sur l'imagerie TEP qui a été la modalité d'imagerie utilisée dans les études présentées dans cette thèse.

2.3.1 Introduction

La TEP est une modalité d'imagerie moléculaire non invasive qui permet l'étude de processus métaboliques et biochimiques suite à l'administration de radionucléides émetteurs de positons. Cette technique consiste à quantifier la concentration d'un radionucléide, préalablement administré dans le corps du patient permettant ainsi l'obtention d'une image fonctionnelle 3D.

Avant d'expliquer le principe de fonctionnement de cette modalité d'imagerie et son utilisation, il a été jugé utile de rappeler succinctement les grandes étapes du développement de l'imagerie TEP qui ont pu conduire aux scanner TEP actuellement utilisés en clinique.

2.3.2 Histoire de la TEP

En 1930 le physicien américain Ernest O. Lawrence et ses collègues ont mis au point le premier cyclotron et ont pu produire des isotopes radioactifs émetteurs β^+ tel que le carbone-11, l'azote-13, l'oxygène-15 et le fluor-18 qui sont actuellement utilisés dans la synthèse des radiotraceurs exploités pour l'imagerie TEP [39].

En 1953, à l'hôpital général du Massachusetts, Gordon Brownell a créé le premier dispositif capable de détecter les photons γ émis lors l'annihilation des positons avec des électrons dans le corps humain [40]. En parallèle des scientifiques américains tels que Michel Ter-Pogossian et William Powers ont conduit des recherches sur l'utilisation des produits pharmaceutiques radioactivement marqués par des isotopes produits par des cyclotrons [41].

Dans les années 1960 des études ont été menées par entre autres, David Chesler, afin d'adapter les algorithmes de reconstruction TDM pour l'imagerie TEP. Finalement c'est en 1974 que le biophysicien américain Michael E. Phelps et son équipe, subventionnés par le ministère de l'énergie Américain et le NIH, mirent au point le premier scanner TEP, appelé PETT III (figure 2.3)[42]. Cet appareil était dédié à l'imagerie de la tête et avait une résolution spatiale de 20 mm. Micheal E. Phelps a ensuite contribué à répandre

l'utilisation de la TEP en oncologie et au développement d'appareils TEP corps entier via la création du premier centre dédié à la TEP au centre médical de l'UCLA en 1990.



FIGURE 2.3 – Premier scanner TEP (PETT III) mis au point par Michael E. Phelps et son équipe en 1974 (source : <http://www.doemedicalsciences.org>).

En 1992, le premier scanner TEP corps entier est mis au point et utilisé pour la détection de tumeurs et métastases. Cependant ce n'est que vers la fin des années 90, que l'imagerie TEP commence à se répandre notamment grâce à la prise en charge de la HCFA (Health Care Financing Administration) des frais médicaux élevés pour la réalisation de ces images. En 1995, la HCFA approuve l'utilisation du Rubidium-82 pour la détection de maladies coronariennes et en 1998 le ^{18}F -FDG pour les cancers du poumon. En 2000 cette liste est étendue à d'autres cancers et à l'imagerie cardiaque [43].

2.3.3 Physique de la TEP

2.3.3.1 Les radiotraceurs

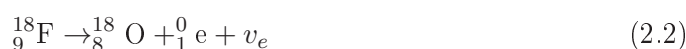
Diverses molécules (analogue du glucose, de la thymidine...), sont utilisées pour réaliser les examens TEP. Leurs utilisations dépendent du processus biologique que l'on souhaite observer (métabolisme glucidique, hypoxie, prolifération cellulaire, ...). Ces molécules doivent avoir pour caractéristique d'être très spécifiques du processus ciblé afin de minimiser les fixations dans d'autres zones. Pour pouvoir détecter les fixations dans l'organisme ces molécules sont marquées avec des isotopes radioactifs émetteurs de positons tel que le carbone-11 (^{11}C), l'azote-13 (^{13}N), l'oxygène-15 (^{15}O) ou le fluor-18 (^{18}F). La production de ces isotopes est assurée facilement grâce aux cyclotrons répartis sur le territoire. Le but est de produire des molécules aux propriétés biochimiques identiques à celles d'intérêt présentent dans l'organisme mais marquées à l'aide d'isotopes afin de pouvoir les détecter (ou les suivre) dans l'organisme.

Le ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O et ^{18}F ont des demi-vies de respectivement 2, 10, 20 et 109 min. En oncologie, le fluor 18 est le radio-isotope le plus utilisé pour marquer les molécules.

Il a une masse atomique de 18 (9 protons et 9 neutrons). Plusieurs réactions nucléaires permettent sa production. La méthode la plus utilisée consiste à bombarder une cible contenant de l' ^{18}O par des protons de haute énergie (environ 16,5 MeV) pour former du fluor 18 et libérer un neutron (équation 2.1).



La désintégration β^+ (émission d'un positon) de ce radio-isotope conduit à la production d'oxygène et l'émission d'un positon et d'un neutrino (équation 2.2)



Ce radio-isotope sera ensuite utilisé pour substituer un groupement hydroxyle de la molécule que l'on souhaite marquer. En oncologie, la molécule la plus couramment utilisée est le glucose et ce marquage est effectué en position 2 (figure 2.4) par un procédé de synthèse nucléophile mis au point par Hamacher Coenen et Stöcklin en 1987 [44]. La molécule ainsi synthétisée est du 2-déoxy-2-[^{18}F]fluoro-D-glucose (abrégé en ^{18}F -FDG ou FDG).

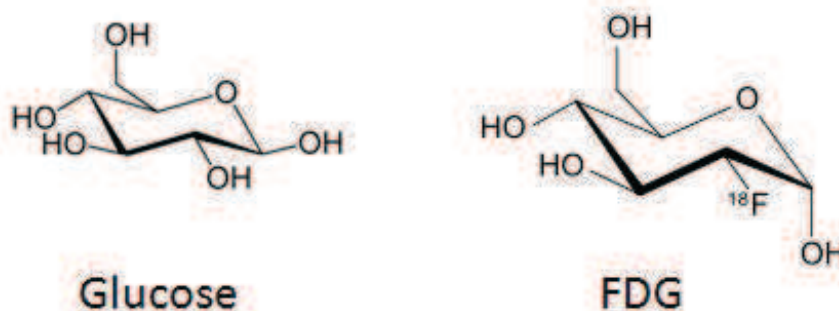


FIGURE 2.4 – Représentation des molécules de glucose et ^{18}F -FDG.

Notons qu'il existe de nombreuses autres molécules utilisées dans différentes applications médicales utilisant la TEP, telle que la cardiologie ou la neurologie. De même l'utilisation en oncologie d'autres molécules que le FDG commence à se démocratiser dans le cadre d'essais cliniques et en routine clinique dans des situations spécifiques (exemple : fluorocholine pour la recherche de métastases dans les cancers de la prostate et fluorure de sodium pour la recherche de métastases osseuses de cancer du sein et de la prostate). Parmi ces autres traceurs, ceux utilisant le fluor 18 comme marqueur ont toutefois le plus de succès du fait de propriétés avantageuses, à savoir, la faible énergie initiale de l'émission du positon et sa durée de demi-vie de 109 min[45]. La table 2.1 récapitule les principales molécules marquées au fluor 18 utilisées en TEP, leurs cibles et leurs domaines d'application.

TABLE 2.1 – Les principales molécules marquées avec du fluor 18 utilisées en TEP

Molécules marquées au fluor-18	Cibles	Principales applications
FDG	Métabolisme glucidique	Oncologie (diagnostic)
FLT	Synthèse de l'ADN (thymidine kinase)	Oncologie (prolifération des cellules tumorales)
FMISO	Hypoxie	Oncologie
F-Dopa	Récepteurs de la dopamine	Maladie de Parkinson, oncologie
Fluorocholine	Métabolisme lipidique (choline kinase)	Oncologie
FDDNP	β -amyloïdes (peptide néfaste pour le système nerveux)	Maladie d'Alzheimer

2.3.3.2 Annihilation

Les positons émis lors de la désintégration β^+ du fluor 18 se propagent dans les tissus environnants en dissipant leur énergie du fait des interactions avec les atomes avoisinants. La distance de propagation est de l'ordre de 1 à 3 mm et dépend de l'énergie initiale d'émission ainsi que du milieu parcouru. Lorsque l'énergie du positon devient faible il s'annihile avec un électron, entraînant l'émission de deux photons γ d'énergie de 511 keV en quasi opposition ($180^\circ \pm 0.28^\circ$) [46] du fait des lois de conservation d'énergie et de quantité de mouvement (équation 2.3). La figure 2.5 illustre ce phénomène.

$$\beta^+ + e^- \rightarrow 2\gamma \quad (2.3)$$

2.3.3.3 Chaîne de détection

La TEP est une imagerie d'émission, c'est le patient lui-même qui est la source des émissions qui vont permettre de construire son image fonctionnelle. Son principe repose donc sur la détection des photons γ émis lors de l'annihilation permettant l'identification de lignes de réponses (LOR). Les LOR sont des lignes virtuelles, reliant deux détecteurs opposés de l'anneau de détection du scanner, indiquant qu'une annihilation a eu lieu le long de cette ligne mais sans avoir d'information sur la position de l'annihilation le long de cette ligne. Cependant, des techniques récentes de TEP dite « temps de vol » (Time of Flight ou TOF) permettent d'ajouter des informations sur la position de l'annihilation grâce à la mesure du décalage temporel entre la détection des deux

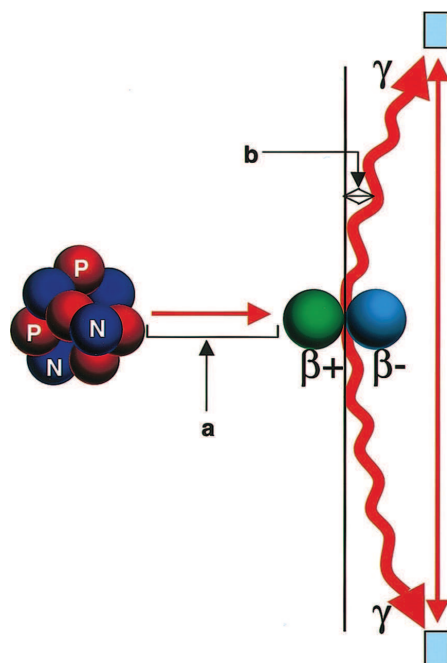


FIGURE 2.5 – Illustration de l'annihilation du positon (β^+) et de l'électron (β^-) après avoir perdu suffisamment d'énergie (sur une distance a) et entraînant l'émission de deux photon (γ) à $180^\circ \pm b$.

photons. L'obtention d'une image TEP se déroule donc en deux étapes : la détection des LOR, suivie d'une étape de reconstruction tomographique permettant l'obtention de la distribution tridimensionnelle du radiotraceur.

Les détecteurs utilisés par la TEP sont constitués de cristaux scintillateurs associés à des tubes photomultiplicateurs. Les photons rentrant dans la chaîne de détection sont analysés individuellement. Ils interagissent avec les électrons du cristal par transfert d'énergie qui provoque l'excitation des électrons du réseau cristallin et crée une énergie lumineuse proportionnelle à l'énergie du photon capté. Cette énergie est ensuite convertie en énergie électrique par une photocathode du photomultiplicateur puis amplifiée par des dynodes. Au final, une impulsion électrique dont l'intégrale est proportionnelle à l'énergie du photon capté par le cristal, est mesurée en sortie du photomultiplicateur (figure 2.6). Pour obtenir de bons résultats le choix du scintillateur est primordial. Il doit entre autres avoir une densité élevée pour permettre une bonne efficacité de détection des photons, une efficacité de conversion lumineuse importante et une faible constante de décroissance pour minimiser le temps entre deux détections [47].

La détection des photons permettant la construction des LOR repose sur deux critères fondamentaux : une fenêtre de détection de l'ordre d'une dizaine de nanosecondes et une fenêtre d'énergie, afin de garantir la détection de photons provenant de la même annihilation.

De plus il faut prendre en considération que les photons doivent traverser le patient (composé d'organes et tissus de densités différentes) et l'air le séparant des détecteurs

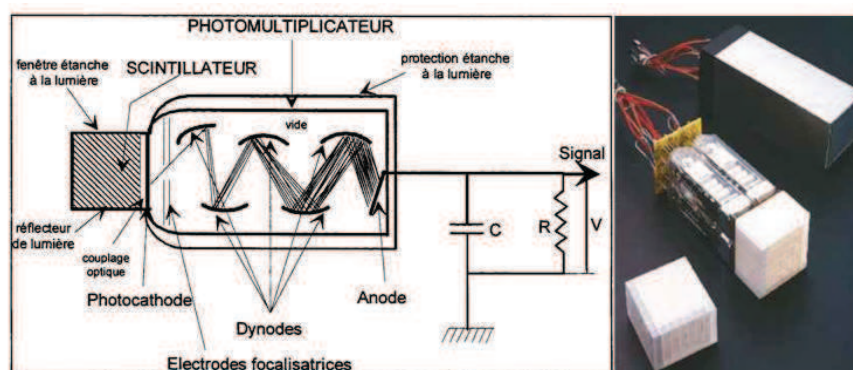


FIGURE 2.6 – Schéma d'un détecteur (à gauche) et photo du détecteur du TEP Siemens-CTI ECAT 951 (à droite)

avant de pouvoir être captés. Il est donc indispensable de prendre en considération ces atténuations afin d'obtenir des images qualitativement et quantitativement correctes. Pour cela des cartes d'atténuations sont réalisées grâce à une acquisition TEP par transmission ou, depuis que les scanners multi modalités TEP/TDM sont la norme, par une acquisition scanner TDM du patient. Ces cartes fournissent une information de la densité des tissus. Il a été montré que cette correction d'atténuation a un impact significatif sur la sensibilité et la précision du diagnostic[48]. La figure 2.7 illustre l'impact de cette correction sur les images TEP.

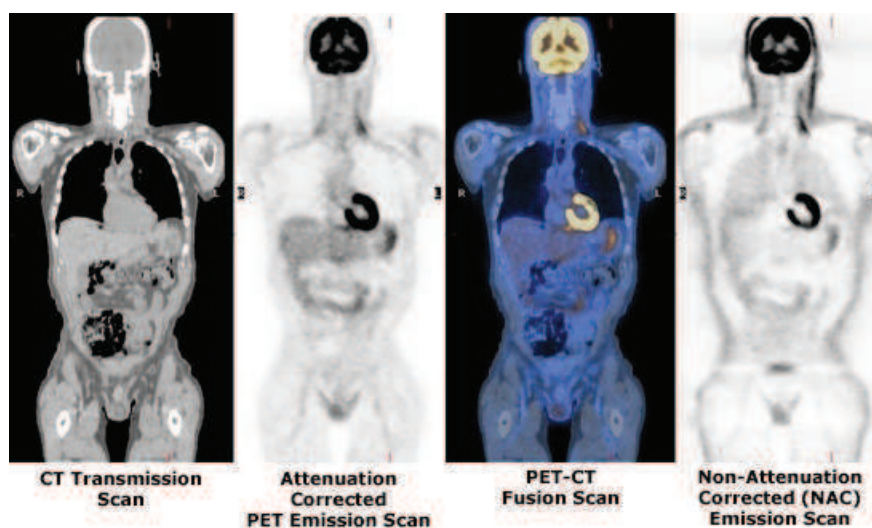


FIGURE 2.7 – Illustration de la correction d'atténuation. Source :<http://www.med.harvard.edu>

Malgré ces précautions les LOR détectées peuvent ne pas correspondre à des lignes

sur lesquelles ont eu lieu des annihilations. Effectivement trois types d'évènements sont susceptibles d'être détectés (figure 2.8) :

- les coïncidences vraies, correspondant à des annihilations sur la LOR
- les coïncidences fortuites, correspondant à la détection de deux annihilations différentes mais dont les photons ont été détectés dans la même fenêtre temporelle
- les coïncidences diffusées, correspondant à la détection de deux photons d'une même annihilation mais dont au moins l'un des deux a subi une diffusion Compton[49]

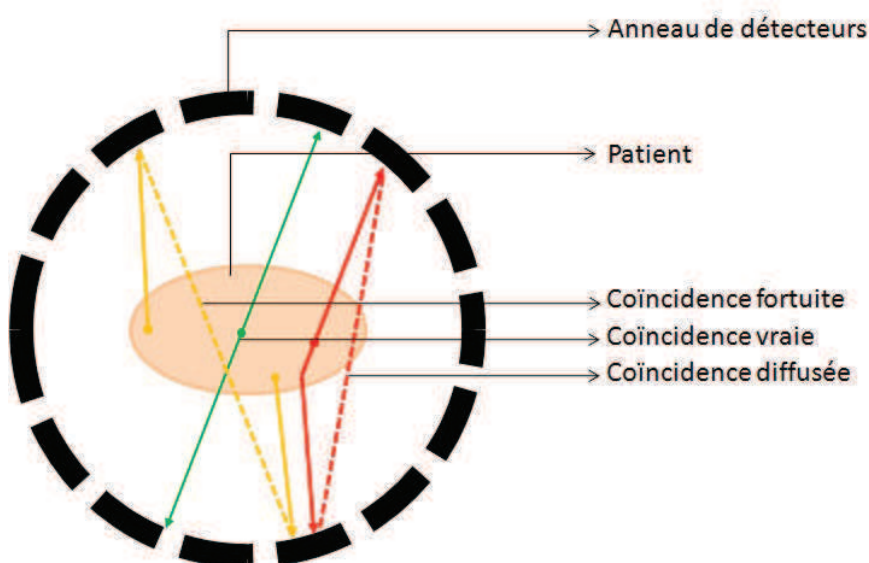


FIGURE 2.8 – Illustration des LOR détectées lors de l'acquisition TEP : Coïncidence vraie en vert, coïncidence fortuite en orange et coïncidence diffusée en rouge.

2.3.4 De l'examen TEP à la reconstruction

Nous avons vu précédemment qu'il était possible d'identifier, sur des LOR, les annihilations produites suite aux désintégrations β^+ de molécules marquées radioactivement. Nous avons également vu qu'il était possible de marquer radioactivement des molécules intervenant dans des processus physiologiques précis. L'objectif de cette partie est donc d'expliquer comment combiner ces deux aspects lors d'un protocole d'examen clinique afin, suite à une étape de reconstruction, d'obtenir une image fonctionnelle 3D d'un patient.

2.3.4.1 Protocole d'examen TEP

Le protocole d'examen TEP consiste à injecter une molécule marquée radioactivement (généralement en oncologie, du ^{18}F -FDG, ciblant le métabolisme du glucose) au patient avant de le placer dans un scanner TEP afin d'identifier les zones de fixation du radio-traceur.

Etant donné que les muscles consomment du sucre, les patients doivent être au repos pour limiter les fixations musculaires physiologiques du FDG. Les patients doivent également être à jeun depuis au moins 6h pour limiter la compétition entre le sucre et le FDG et limiter le risque de faux négatifs.

Ensuite le radio-traceur est injecté au patient puis celui ci est installé dans un lit avec pour consigne de ne pas parler ni bouger pendant 30 à 90 min le temps que le radio-traceur puisse se fixer dans tout le corps.

Après élimination des accumulations du radio-traceur dans la vessie, le patient est placé sur la table d'examen du scanner TEP pour une durée de 20 à 60 min afin de détecter les LOR correspondant aux annihilations provoquées par les désintégrations radioactives β^+ du radio-traceur (figure 2.9). Cette acquisition est réalisée par pas de 15 à 18 cm. L'acquisition de chacune de ces tranches dure environ 5 min, le temps d'enregistrer suffisamment de LOR pour obtenir une image avec un contraste et un rapport signal sur bruit suffisant pour l'exploitation médicale. Généralement une acquisition anatomique est effectuée au préalable grâce au couplage d'un scanner TEP et TDM dans le même appareil. Cette acquisition ne prend qu'une vingtaine de secondes.

Suite à cette acquisition une étape de reconstruction est nécessaire afin de pouvoir obtenir une image fonctionnelle 3D du patient.

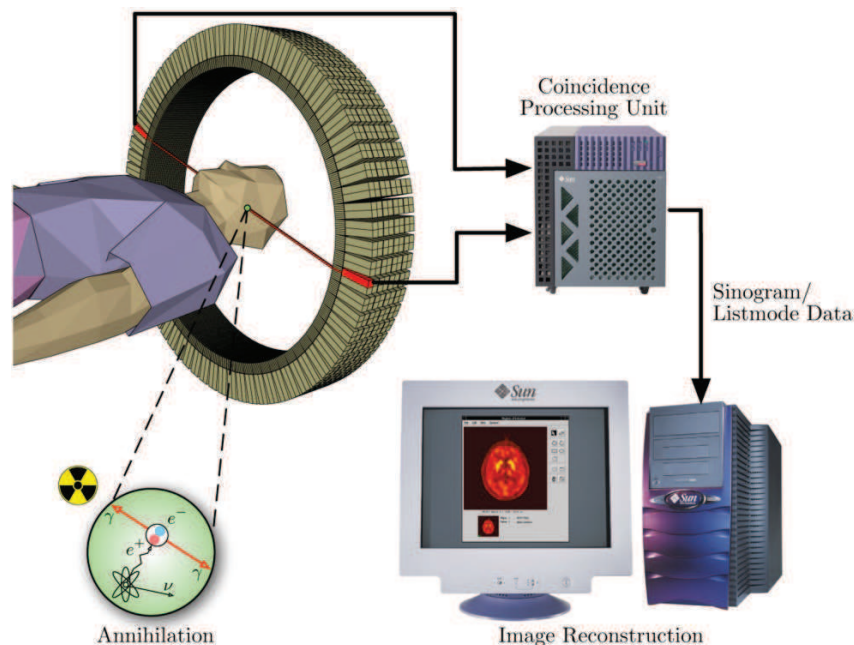


FIGURE 2.9 – Schéma d'acquisition d'une image TEP[50].

2.3.4.2 Acquisition

L'imagerie TEP permet l'acquisition des LOR soit en 2D, soit en 3D (figure 2.10). Dans le premier cas, uniquement les LOR dans le plan de l'anneau de détecteur sont considérées et pour éviter la détection de LOR obliques, des septas (sortes de « collimateurs » de plomb dépassant à l'intérieur de l'anneau de détecteurs) sont utilisés. Une image 3D du patient peut donc être obtenue après assemblage de tranches 2D. Dans le deuxième cas, toutes les LOR sont considérées et les images des patients peuvent être obtenues à l'aide d'algorithmes de reconstruction spécifiques à ce mode de détection 3D. Ces algorithmes ont été développés à la suite de la démocratisation et l'amélioration de la sensibilité géométrique des tomographes en mode 3D[51]. Cette approche permet d'obtenir un rapport signal sur bruit plus élevé mais entraîne une augmentation des coïncidences diffusées détectées (40% en 3D contre 10% en 2D).

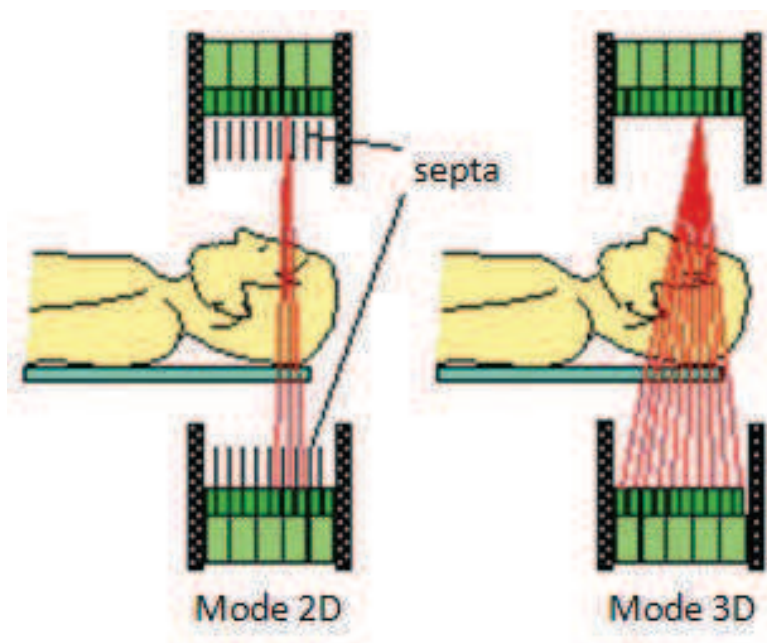


FIGURE 2.10 – Acquisition 2D et 3D.

Le stockage sous la forme de sinogrammes consiste à trier les données brutes dans des histogrammes représentant les projections de la distribution suivant un angle donné. Cette méthode permet d'accélérer le traitement des données mais toutefois elle entraîne la perte d'une partie de l'information. La figure 2.11 illustre la construction d'un sinogramme à partir des données de projection.

L'autre format de stockage couramment utilisé est le format list mode. Il s'agit de stocker une liste d'événements classés chronologiquement. Chaque événement enregistre les informations correspondant aux coordonnées spatiales et temporelles ainsi que l'énergie d'une détection.

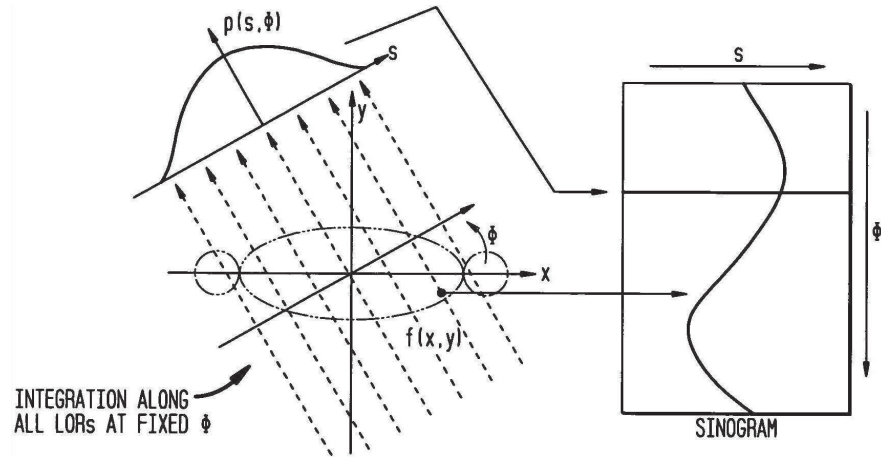


FIGURE 2.11 – Une projection $p(s,\phi)$ représente l'intégrale selon toutes les LOR ayant une même direction ϕ . Les projections sont organisées en sinogramme de manière à ce que chaque projection dans une direction ϕ donnée corresponde à une ligne du sinogramme[52].

2.3.4.3 Reconstruction

Il est possible, à l'aide d'algorithmes de reconstruction tomographique, d'obtenir une image 3D du patient à partir des données brutes enregistrées. Ces algorithmes peuvent être classés en deux catégories : les algorithmes analytiques et les algorithmes itératifs.

Algorithmes analytiques

L'approche analytique consiste à trouver directement un objet tridimensionnel $f(x,y,z)$ représentant la répartition spatiale des valeurs du coefficient d'atténuation à partir d'une série de projections mesurées. Il s'agit donc d'un problème inverse pouvant être résolu à l'aide d'une transformée inverse de Radon[53]. Bien évidemment il est impossible de disposer de l'ensemble des projections de l'objet f mais il est possible de rajouter (sous forme de contraintes mathématiques) de l'information a priori sur l'objet à reconstruire afin de trouver une fonction f s'approchant le plus possible de la réalité[54]. Cette solution s'avère être rapide, néanmoins les images obtenues par cette méthode sont entachées d'artefacts spécifiques et sont de rapport signal à bruit plus faible que celles obtenues par les algorithmes itératifs.

Algorithmes itératifs

Les algorithmes itératifs permettent une meilleure modélisation du bruit et du système de détection. Cependant de part leur aspect itératif, ils sont beaucoup plus lents que les méthodes analytiques. Toutefois, les progrès réalisés en termes de puissance de calcul ont fini par permettre leur utilisation en routine clinique. Ces algorithmes doivent posséder les caractéristiques suivantes[51, 55] :

- un modèle physique du processus d'acquisition comprenant une description des aspects déterministes (diffusés, réponse impulsionnelle des détecteurs, temps mort, ...) et statistiques
- des connaissances a priori sur la distribution spatio-temporelle du traceur
- un critère de sélection de la solution choisie
- un algorithme convergent vers cette solution

Ces algorithmes peuvent être basés sur des modèles algébriques ou probabilistes de type bayésien. Leurs itérations consistent en des étapes d'estimations et de corrections afin de converger vers une image ayant le même sinogramme que celui produit par les données brutes. La difficulté majeure de ces algorithmes est de trouver un compromis entre la convergence vers la solution et, le biais et la variance introduits par le processus itératif. Effectivement, plus le nombre d'itérations est élevé, plus l'image résultante est bruitée. Il est cependant possible de réduire le bruit à l'aide de post-filtrage par une gaussienne 3D entre chaque itération (cette technique peut en contrepartie dégrader la résolution spatiale).

Parmi les algorithmes itératifs les plus utilisés actuellement on peut citer OSEM (Ordered Subsets Expectation Maximization[56]) et OPL-EM (One-Pass List-mode Expectation Maximization[57]) qui utilisent les données list-mode ainsi que l'algorithme RAMLA 3D (Row-Action Maximum-Likelihood Algorithm [58]). Le principe de fonctionnement de tous ces algorithmes itératifs peut être trouvé dans la revue proposée par Qi J et al[55].

La figure 2.12 représente les résultats obtenus à l'aide d'un algorithme analytique et d'un algorithme itératif

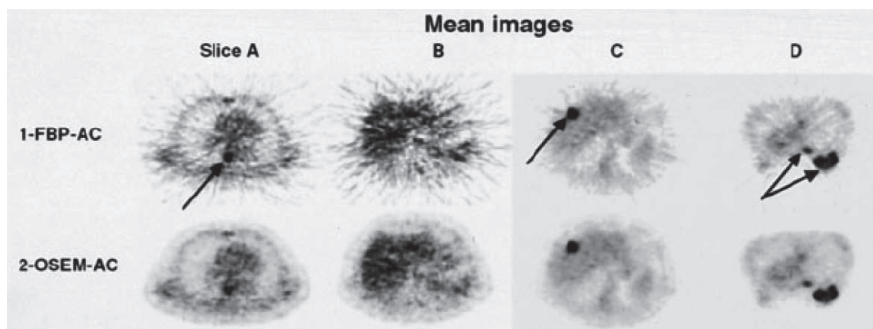


FIGURE 2.12 – Comparaison d'images reconstruites par un algorithme analytique (retroprojection filtrée [59]) et un algorithme itératif (OSEM[56]) Source [60].

2.3.5 Limitations de l'imagerie TEP

Les images TEP obtenues permettent d'avoir une visualisation 3D d'un processus physiologique. Le bruit, le contraste et la résolution de ces images sont susceptibles de limiter leurs utilisations. Cependant, ces contraintes peuvent être réduites à l'aide d'une série de corrections (atténuation, LOR erronées, filtres du bruit gaussien, ...)

appliquées de l'acquisition à la reconstruction.

2.3.5.1 Bruit

La première source de bruit dans les images TEP visible sur les sinogrammes est Poissonien. Il provient de la nature probabiliste des désintégrations radioactives des radiotraceurs utilisés. Après reconstruction, le bruit observé sur les images est de nature différente et complexe. Sa caractérisation exacte est difficile et elle est souvent assimilée à une distribution Gaussienne. Ce bruit est directement lié aux algorithmes de reconstruction et aux filtrages réalisés au cours des étapes itératives de ces algorithmes[61, 62]. Les systèmes récents de TEP TOF permettent d'obtenir une amélioration significative du rapport signal sur bruit[63].

2.3.5.2 Résolution spatiale

La résolution spatiale correspond à la dimension du plus petit détail observable. Il s'agit de la distance minimale qui doit séparer 2 points pour qu'il soit possible de les différencier. Pour caractériser cette résolution, la notion de largeur à mi-hauteur (Full Width at Half Maximum, FWHM) de la réponse impulsionnelle (Point Spread Function, PSF) de l'imageur est généralement utilisée. Dans le cas des scanners TEP, cette PSF est tridimensionnelle et la FWHM permet de visualiser la résolution spatiale et de considérer l'image obtenue comme une convolution par cette PSF de l'objet observé.

Il est important de distinguer la résolution de l'image TEP reconstruite et la résolution spatiale intrinsèque de ces images qui est liée aux contraintes physiques de ce type d'imagerie. Effectivement, il est possible de reconstruire des images TEP avec n'importe quelle taille de voxel fixée arbitrairement, cependant l'utilisation de voxel plus petit que la résolution spatiale intrinsèque ne permettra pas pour autant de distinguer de plus petit élément de l'objet réel.

Cette résolution spatiale intrinsèque limitant la précision de l'image reconstruite est liée à plusieurs contraintes physiques. Tout d'abord, les photons détectés correspondent aux lieux d'annihilations et non à ceux des émissions β^+ . Le libre parcours moyen des positons, déterminés par leur énergie d'émission, constitue ainsi une limite pour la résolution spatiale. Ce parcours est de l'ordre de 0,5 mm pour le ^{18}F et de 2,7 mm pour l' ^{15}O [64]. Ensuite l'incertitude angulaire d'émission des photons, introduit une incertitude de l'ordre de 2 mm[46]. Enfin, des incertitudes directement liées aux scanners et plus particulièrement à la dimension des détecteurs et l'utilisation de blocs de détecteurs introduit des biais de l'ordre de 1 à 3 mm. En combinant ces incertitudes, on s'aperçoit donc qu'il est difficile de descendre à une résolution spatiale inférieure à 5 mm alors qu'en comparaison les techniques d'imagerie anatomiques permettent l'obtention de résolutions spatiales submillimétriques.

Les TEP sont reconstruites sur une matrice de voxel dont le volume est défini arbitrairement. Ceci a une influence directe sur la qualité de l'image résultante. Effectivement, plus les voxels sont petits, mieux les objets sont représentés mais le nombre de LOR passant par les voxel en est alors d'autant réduit (d'où une diminution du rapport

signal sur bruit). Il est donc important de trouver un compromis entre la taille des voxels et la qualité de l'image. Généralement, des voxels entre 2 et 5 mm sont utilisés en routine clinique. A titre de comparaison, les cellules tumorale ont des tailles de l'ordre de quelques dizaines de μm . Soit environ 10^8 cellules par voxel.

Effets de volume partiel

La faible résolution spatiale qui caractérise l'imagerie de tomographie d'émission a pour conséquence l'apparition d'effets de volume partiel (EVP)[65]. Les EVP font référence à deux phénomènes distincts. Il s'agit, d'une part de la perte de signal dans les tissus ou organes de taille comparable à la résolution spatiale et d'autre part à la contamination croisée d'intensité entre des structures adjacentes ayant des concentrations de radioactivité différentes (ce qui est typiquement le cas sur les bords des tumeurs). Comme illustré sur la figure 2.13 cet effet donne lieu à l'apparition de transitions floues et étalées entre les régions de l'image et un signal réduit sur l'ensemble de l'objet lorsque celui-ci est inférieur à 2 cm (environ 4 fois la résolution spatiale).

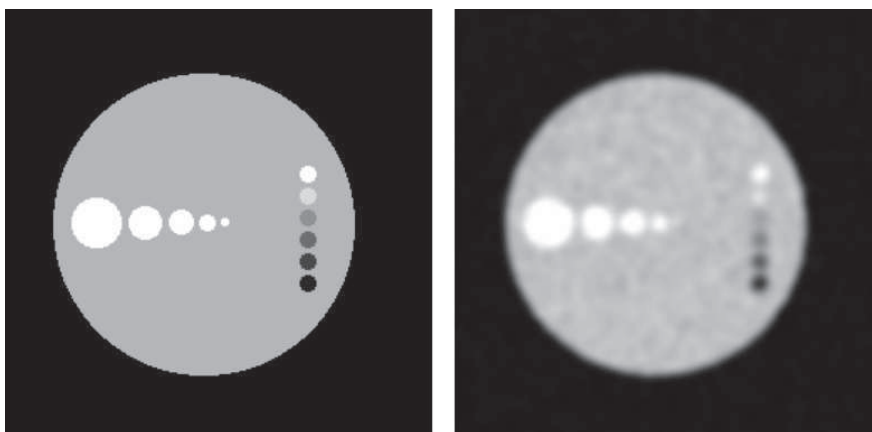


FIGURE 2.13 – Illustration des effets de volumes partiel. A gauche, un objet idéal contenant des sphères. A droite, l'image acquise par un scanner TEP de cet objet (simulation).

Ces effets de volume partiel peuvent toutefois être pris en compte et corrigés au cours de la reconstruction des données, par des méthodes de traitement d'images, ou post-reconstruction. Des détails sur ces méthodologies sont disponibles dans la revue proposée par Rousset O. et al.[66].

2.3.5.3 Mouvements et respiration

Un autre effet limitant de l'imagerie TEP est directement dû à la durée de l'acquisition durant laquelle le patient respire. Effectivement, même si le patient a pour consigne ne pas bouger, certain organes tel que le cœur (battement cardiaque) et les poumons (respiration) ne pourront pas être immobiles pendant cette durée. Il a été montré que ces mouvements génèrent d'importants artefacts sur les images[67] et peuvent entraîner

des sous-estimations de l'activité allant jusqu'à 150% dans les tumeurs pulmonaires[68] et des surévaluations de volume de 100% sur les lésions dont le diamètre est inférieur à 15 mm[69]. Tous ces organes en mouvement, mais également tous les tissus environnants bougeant avec ces organes sont rendus flous car les LOR enregistrées durant l'acquisition correspondent à des annihilations dans un objet qui n'est pas fixe.

De nombreuses études ce sont focalisées ces dernières années sur la correction du mouvement respiratoire sur les images TEP en synchronisant le cycle respiratoire avec l'acquisition. En effet, à l'aide de ceintures de pression[70], de thermistances mesurant la température de l'air[71], de spiromètres mesurant les flux d'air inspirés et expirés[72], de caméras infrarouges combinées à des capteurs sur l'abdomen du patient[73], ... il est possible d'enregistrer le cycle respiratoire du patient et de le synchroniser avec l'acquisition des LOR[74]. Ces différentes méthodes sont détaillées dans la revue proposée par Visvikis D et al[75].

2.3.5.4 Segmentation

Pendant longtemps l'imagerie TEP a été considérée comme une imagerie qualitative ne permettant pas l'extraction d'informations quantitatives utiles pour la classification (réponse thérapeutique, survie, ...) des patients. Effectivement, le seul paramètre quantitatif extrait de ces images était la valeur maximale de fixation du radiotraceur dans la tumeur (SUV_{max}) (cf. 2.3.6 et 3.3.1) dont la valeur pronostique est assez limitée voir nulle dans certains cancers. Par exemple, Rizk et al. [76] ont montré sur 189 patients que la valeur initiale du SUV_{max} ne prédisait pas la survie des patients atteints de cancer de l'œsophage. Bazan et al. [77] et Yan et al. [78] ont respectivement obtenu le même résultat pour des cancers colorectaux et du poumon. Ces dernières années de nombreuses études se sont penchées sur la délinéation des volumes tumoraux dans les images TEP afin de pouvoir extraire de nouveaux paramètres quantitatifs de ces images.

Le but de la segmentation est de différencier, dans une région d'intérêt (Region Of Interest, ROI), les voxels appartenant à la tumeur de ceux appartenant au fond. Dans le cadre de la TEP, la difficulté de cette segmentation réside dans l'aspect bruité, flou et potentiellement hétérogène de la structure d'intérêt.

La première approche utilisée et couramment pratiquée en routine par les médecins consiste en une délinéation manuelle des volumes tumoraux (sélection visuelle des voxels jugés comme tumoraux dans l'image). Cependant cette méthode souffre d'une grande variabilité inter-utilisateurs [79] et intra-utilisateurs [80].

Des approches semi-automatiques utilisant des seuillages ont été développées. Ces approches se divisent en deux catégories : les seuillages fixes et les seuillages adaptatifs.

Le seuillage fixe consiste à définir le volume tumoral comme étant l'ensemble des voxels ayant une intensité supérieure à un pourcentage (généralement entre 40 et 75%) de l'intensité du voxel d'intensité maximale dans la ROI ou supérieure à une certaine valeur de SUV. Cependant la valeur maximale de l'intensité est sujette à une forte variabilité due au bruit de l'image. Certaines études ont donc suggéré d'utiliser une région autour de ce voxel afin de lisser l'effet du bruit[81]. Toutefois ceci est difficilement applicable pour des petites lésions et il a été démontré que l'utilisation d'un seuillage fixe était

inappropriée (faible robustesse) pour la segmentation en TEP notamment car il n'existe pas de seuil unique pour toutes les conditions de contraste et d'hétérogénéité[82].

Les seuillages adaptifs ont pour objectif de prendre en compte la valeur de l'intensité dans le fond afin de déterminer automatiquement un seuil. Plusieurs méthodes ont été proposées afin de déterminer ces seuils. Parmi celles les plus couramment utilisées on pourra citer la méthode proposée par Nestle et al.[83] et celle proposée par Daisne et al.[81]. Ces approches fournissent de meilleurs résultats que les seuillages fixes.

Enfin, des approches de délinéation automatique ont été développées en se basant sur différents principes issus du domaine de la segmentation d'images. Certaines méthodes se basent sur le clustering avec notamment l'utilisation de l'algorithme des k-moyennes (k-means)[84] ou sa version floue (Fuzzy-C-Means, FCM)[85]. D'autres se sont basées sur la détection de contours[86], sur des modèles déformables[87] ou sur des modèles probabilistes et statistiques[88]. Enfin, certaines méthodes combinent plusieurs des approches précédentes telles que l'algorithme FLAB (Fuzzy Locally Adaptive Bayesian)[89]. La précision de cette méthode a été démontrée sur des images simulées et cliniques réelles avec des mesures histopathologiques. La robustesse[90] et la reproductibilité[91] des résultats obtenus par cet algorithme ont été démontrées. C'est pourquoi cette méthode de délinéation a été utilisée dans toutes les études présentées dans cette thèse. Lorsque l'on parlera des volumes extraits de cette délinéation, il s'agira donc des volumes tumoraux métaboliquement actif qui sont généralement différents des volumes tumoraux anatomiques (que l'on peut par exemple mesurer sur l'image TDM).

2.3.6 Utilisation en oncologie

Nous venons de voir que l'imagerie TEP permettait d'obtenir des images 3D des patients reflétant des processus physiologiques ciblés avec une résolution limitée. Le but de cette partie est d'exposer les différentes applications de cette imagerie en oncologie.

2.3.6.1 Diagnostic, bilan d'extension

En oncologie, l'imagerie TEP est essentiellement utilisée pour le diagnostic, le bilan d'extension et le suivi des patients (diagnostic de récurrences, réévaluation du stade, ...)[92, 93]. Utilisée avec des radiotraceurs ciblant des processus très actifs des tumeurs, tel que le métabolisme glucidique avec le ^{18}F -FDG, cette modalité d'imagerie permet de localiser immédiatement des hyperfixations pouvant correspondre à des tumeurs. La possibilité d'effectuer des images corps entier, se révèle d'autre part très utile pour la recherche de foyers métastatique ainsi que des ganglions lymphatiques atteints comme l'illustre la figure 2.14. Des études ont également démontré que cette modalité d'imagerie pouvait aussi s'avérer utile pour l'évaluation du stade de la maladie dans de nombreux types de cancers[94, 95, 96].

La combinaison TEP/TDM, utilisée aujourd'hui comme référence, permet d'autre part d'avoir une image fonctionnelle mieux recalée, qu'une acquisition réalisée dans une autre machine à un autre moment, à une image anatomique et donc de reporter avec précisions les points chauds localisés sur la TEP sur l'image anatomique (figure 2.14).

Ceci permet d'améliorer les performances du diagnostic.

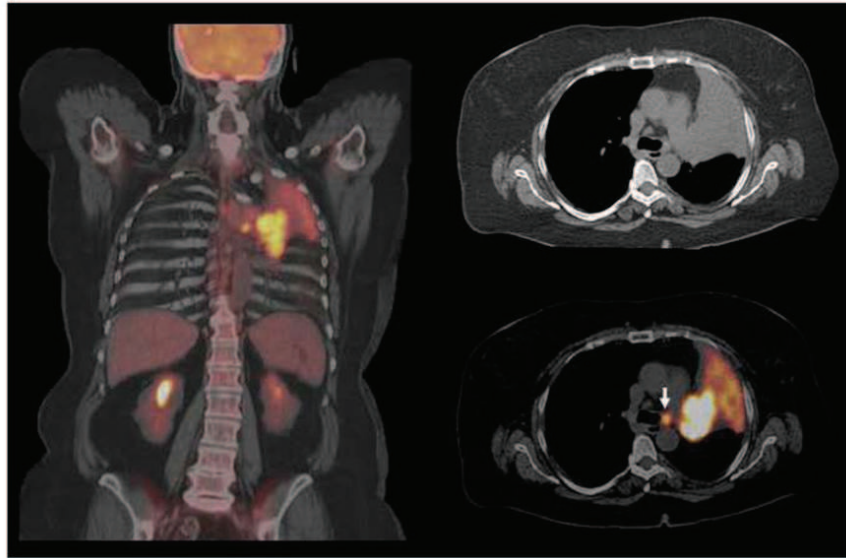


FIGURE 2.14 – Détection d'une atteinte ganglionnaire sur une image TEP/TDM d'un cancer du poumon[97].

2.3.6.2 Etude pronostique de la survie

L'étude de la survie des patients est couramment pratiquée en médecine, notamment lors des études de phase III réalisées pour mettre en évidence le bénéfice d'un médicament ou d'une stratégie thérapeutique. En oncologie, l'identification de facteurs pronostiques de la survie s'avère essentielle pour l'optimisation des traitements [98, 99] et évaluer le risque de récurrence. Ces facteurs pronostiques sont liés à des facteurs environnementaux (exposition à des agents chimiques...), des facteurs liés au patient (âge, sexe, fumeur...) et des facteurs liés aux tumeurs (statut HPV, TNM...).

Les études de survies englobent la survie globale des patients, la survie sans récurrence, la survie sans progression... De façon plus générale, il est possible d'étudier la survie des patients avant qu'un événement quelconque se produise. De la même manière, l'événement de départ peut être aussi variable. Cependant, en oncologie, ce point de départ sera généralement la date de fin de traitement ou à défaut la date de diagnostic du cancer. Comme l'illustre la figure 2.15 la difficulté de ces analyses réside dans le fait que :

1. tous les patients ne sont pas diagnostiqués au même moment (d'où des durées de suivi différentes entre l'événement de départ et de fin pour tous les patients)
2. certains patients ne subissent pas l'événement faisant l'objet de l'étude avant la date de fin d'étude et l'on ignore alors leur devenir (figure 2.15 patient 2)

3. certains patients peuvent être perdus de vue avant la date de fin d'étude (exemple : changement d'hôpital) et on ignore alors s'ils ont subi ou non l'évènement recherché (figure 2.15 patient 3)

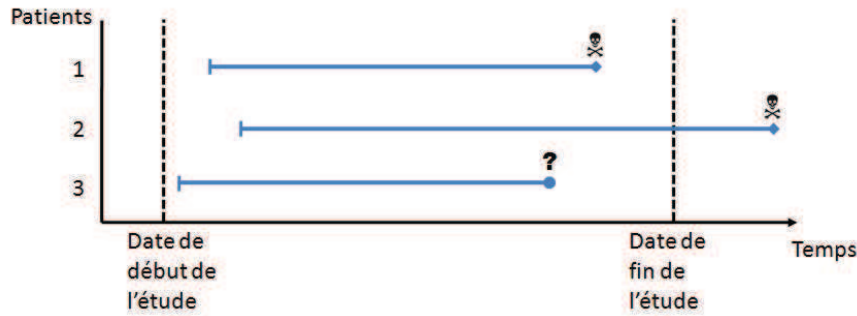


FIGURE 2.15 – Hétérogénéité des données relatives aux études de survie.

Par conséquent, afin d'étudier la survie des patients sans biais, il est nécessaire de prendre en compte la censure des données correspondant aux cas 2 et 3. La méthode quasi-exclusivement utilisée en médecine pour l'analyse de ces données est celle proposée par Kaplan EL et Meier P en 1958[100].

Cette méthode non paramétrique d'estimation de la survie s'appuie sur le calcul de probabilités conditionnelles (2.4) et prend en compte les différents temps de participation des patients ainsi que les trois situations de fin présentées plus haut.

$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)}, P(B) \neq 0 \quad (2.4)$$

Ainsi la probabilité de décès d'un patient à l'instant T_i sachant qu'il a survécu jusqu'au temps T_{i-1} peut s'exprimer comme le ratio entre le nombre de décès à l'instant T_i (D_i) et le nombre de patients ayant survécu jusqu'au temps T_i (N_i). La probabilité de survie au-delà de T_i sachant que le patient a survécu jusqu'à T_i peut donc s'exprimer par la formule 2.5

$$P(\text{survie} > T_i | \text{survie } T_i) = 1 - \frac{D_i}{N_i} \quad (2.5)$$

Enfin la probabilité de survivre au-delà d'un temps T_i peut s'exprimer de la façon suivante :

$$P(\text{survie} > T_i) = P(\text{survie} > T_i | \text{survie } T_i) \cdot P(\text{survie} > T_{i-1}) \quad (2.6)$$

$$P(\text{survie} > T_i) = P(\text{survie} > T_{i-1}) \cdot \left(1 - \frac{D_i}{N_i}\right) \quad (2.7)$$

Il est donc possible de construire récursivement une courbe de survie à l'aide de la formule 2.7.

L'identification de facteur pronostiques F_p peut être réalisée par la construction de telles courbes pour différentes valeurs de F_p . Dans le cas où une différence significative est identifiée entre ces courbes de survies (test de Wilcoxon généralisé ou du log-rank[101]), on pourra dire que F_p est un facteur pronostique de la survie. Une illustration d'un facteur pronostique et d'un facteur non pronostique de la survie sans récurrence du cancer du col utérin est présentée dans la figure 2.16.

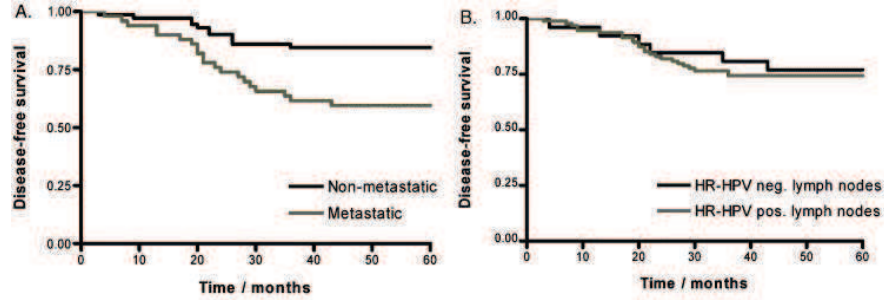


FIGURE 2.16 – Mis en évidence de la valeur pronostique pour la survie sans récurrence de la présence de métastases (A) et de la valeur non-pronostique pour la survie sans récurrence de la présence d'HPV à haut risque dans les ganglions lymphatiques (B) dans le cancer du col utérin. [102]

Ces tests utilisés pour comparer les courbes de survie peuvent cependant ne pas être appliqués à un unique paramètre. Il convient donc, suite à l'identification de plusieurs paramètres pronostiques, de pouvoir les combiner et tester leur indépendance. La méthode intitulée Cox-proportional-hazards est la plus utilisée et permet de prendre en compte les contraintes liées à la spécificité du problème [103, 104].

La probabilité de décès (ou d'un autre évènement d'intérêt) peut être modélisée par l'équation suivante :

$$H(t) = H_0(t) \cdot \exp(a_1 X_1 + a_2 X_2 + \dots + a_k X_k) \quad (2.8)$$

où les X_i représentent l'ensemble des variables prédictives, $H_0(t)$ le risque de départ au temps t et les a_i les coefficients estimés par la régression de Cox. Cette régression permet d'identifier puis d'exclure du modèle les variables ne contribuant pas significativement à la prédiction.

On peut recenser de très nombreuses études qui ont évalué la valeur pronostique de paramètres issus de l'imagerie TEP. Par exemple pour le cancer de l'œsophage, il a été démontré que le volume tumoral métaboliquement actif, le TLG, la longueur de la tumeur dans l'axe de l'œsophage, et le nombre de ganglions lymphatiques fixant le FDG mesuré sur l'examen initial avant traitement étaient des facteurs pronostiques indépendants de la survie globale[105, 106]. Dans ce cancer le SUV_{max} mesuré sur l'image avant traitement n'est pas un facteur pronostique[107]. On retrouve ce type d'étude pour la majorité des cancers dont le bilan médical fait intervenir l'imagerie TEP de manière courante. C'est pourquoi dans cette thèse il sera intéressant d'étudier la valeur pronostique des nouveaux paramètres TEP développés.

2.3.6.3 Prédiction et évaluation de la réponse thérapeutique

Evaluation de la réponse thérapeutique

L'évaluation de la réponse thérapeutique des patients atteints de cancer peut être effectuée à l'aide de plusieurs méthodes. Il est en effet possible d'avoir une évaluation clinique, histopathologique ou basée sur l'imagerie médicale. Seule l'évaluation histopathologique peut permettre de conclure de manière certaine sur la réponse. Cependant, elle nécessite d'avoir un échantillon tumoral (chirurgie, biopsie, ...) pour être réalisée. C'est pourquoi, l'évaluation basée sur l'imagerie est très répandue.

Les premiers critères d'évaluation de la réponse thérapeutique des tumeurs solides ont été proposés par l'organisation mondiale de la santé (WHO) en 1979[108]. Ils ne mentionnaient ni modalités d'imagerie spécifique à utiliser, ni taille minimale de lésions et ne prenaient pas en considération les ganglions lymphatiques. Il s'agissait de calculer le produit entre le plus long diamètre et le plus grand diamètre perpendiculaire dans la lésion principale. La comparaison de cette mesure effectuée avant le début du traitement et de celle réalisée au moins 4 semaines après permettait de classer la réponse en quatre catégories :

1. réponse complète en cas de disparition de la lésion
2. réponse partielle en cas de diminution de plus de 50%
3. maladie en progression en cas d'augmentation de plus de 25%
4. maladie stable dans les autres cas

En 1992, le « Southwest Oncology Group » (SWOG) propose une mise à jour des critères WHO[109] en définissant notamment, une taille minimale de lésion (dépendant de la modalité d'imagerie utilisée) sur laquelle ces critères sont applicables et de nouveaux seuils pour la classification de la réponse (exemple : maladie en progression pour une augmentation de plus 50%) En 1994, l'EORTC, le NCI ainsi que le « National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group » ont créé un groupe de travail qui a permis en l'an 2000 de proposer les premiers critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)[110]. Ces critères englobent une définition des volumes mesurables selon la modalité d'imagerie utilisée (TDM, IRM ou radiographie) et la mesure calculée correspond au plus grand diamètre dans le plan axial. Une réponse complète est définie comme la disparition de toutes les lésions, une réponse partielle comme une diminution d'au moins 30% de la mesure sur l'ensemble des lésions, une progression de la maladie comme une augmentation d'au moins 20% de la mesure sur l'ensemble des lésions ou l'apparition de nouvelles lésions. Dans les autres cas, la maladie sera définie comme stable. La réponse au traitement peut être évaluée à partir de 4 semaines selon ces critères mais un minimum de 6 semaines est nécessaire pour confirmer le statut de maladie stable.

En 2009 une mise à jour de ces critères a eu lieu (RECIST 1.1)[111]. Cette mise à jour permet de prendre en compte les ganglions lymphatiques atteints identifiés sur des images TDM et ajoute des critères qualitatifs d'évaluation de la réponse thérapeutique basés sur l'imagerie TEP. Cependant ces critères présentent des limitations notamment

pour les tumeurs stromales gastro-intestinales, les sarcomes des tissus mous et les cancers bronchiques non à petites cellules. De plus ces critères ne sont pas adaptés pour les tumeurs traitées par thérapies ciblées : de part leurs modes d’actions, il est possible que le traitement soit efficace sans que pour autant une réduction du volume tumoral ne soit identifiée par imagerie anatomique.

Pour pallier à cette contrainte, en 2009, les critères d’évaluation PERCIST (PET Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) proposent d’évaluer la réponse thérapeutique à partir d’informations qualitatives et quantitatives mesurées sur les images TEP[112]. Ceci permet donc d’évaluer l’évolution d’un processus physiologique tumoral au lieu d’une modification du volume anatomique.

Prédiction de la réponse thérapeutique

En complément de l’évaluation de la réponse thérapeutique un grand nombre d’études se sont focalisées sur la prédiction de la réponse aux traitements à partir de données issues de l’imagerie TEP. Cette prédiction peut être réalisée, soit directement à l’aide de paramètres quantitatifs extraits de l’image avant traitement, soit par comparaison entre cette image et une deuxième acquise en cours de traitement (réponse précoce)[113].

L’évaluation de la réponse précoce à l’aide de l’image TEP a été réalisée dans de nombreuses études et donne souvent de bons résultats (réponse prédite concordante avec la réponse histopatologique)[114, 115, 116, 117]. Il faut garder à l’esprit qu’il n’y a pas forcément de corrélation entre la visualisation d’une régression du volume tumoral (critères RECIST, PERCIST, ...) avec un traitement donné et la survie des patients, comme le montre par exemple l’étude menée par Oye RK et al. sur le cancer colique[118].

Dans certains cancers, la réponse évaluée seulement à partir de l’examen initial ne donnait que rarement de bons résultats dans les premières études menées qui considéraient uniquement le SUV_{max} comme paramètre quantitatif mesurable sur ce type d’imagerie. Depuis l’apparition de techniques permettant d’effectuer des délimitation robustes et reproductibles des volumes tumoraux en TEP, de nombreuses études ont montré qu’il était possible d’extraire des paramètres prédictifs de la réponse dans la plupart des cancers. Par exemple, dans le cancer de l’œsophage, Hatt et al. ont montré que le SUV_{max} initial n’était pas prédictif de la réponse à la radio-chimiothérapie concomitante mais en revanche la mesure du volume métabolique et du TLG l’était[119].

Dans le cadre de cette thèse nous avons réalisé une étude évaluant le potentiel prédictif de nouveaux paramètres mesurant l’hétérogénéité sur des images TEP dans le cancer de l’œsophage 4.4.

2.3.6.4 Planification de traitement en radiothérapie

Récemment, il a été montré un rôle intéressant de la TEP pour la planification de traitement en radiothérapie. Effectivement, cette modalité d’imagerie permet de mettre en évidence la nature infiltrante de certaines tumeurs et donc aider à la définition des volumes cibles[120]. La TEP peut également servir à estimer la résistance tumorale à la radiothérapie et donc aider au choix d’une intensification de traitement[121]. Finalement,

ment, avec les nouveaux outils permettant de quantifier d'hétérogénéité des images TEP, cette modalité d'imagerie devrait aussi prochainement trouver des applications pour le « dose painting » (personnalisation de la radiothérapie en fonction des caractéristiques de chaque zone tumorale).

Deuxième partie

Methodologie

Chapitre 3

Caractérisation de l'hétérogénéité en TEP

3.1 Introduction

L'idée de caractériser l'hétérogénéité sur des images médicales n'est pas nouvelle en oncologie. Par exemple en 2002, Kido S et al. proposent une quantification de l'hétérogénéité par analyse fractale sur des images TDM afin de différencier des nodules pulmonaires bénins et malins[122]. En 2003, une approche par analyse de texture a été utilisée par Gibbs P. et al. sur des images IRM afin d'améliorer le diagnostic du cancer du sein[123]. En 2003 également, une étude s'est intéressée à stratifier la survie de patientes atteintes de cancer du col utérin à l'aide d'une quantification visuelle de l'hétérogénéité d'images TEP[124].

Cependant, les approches visant à quantifier l'hétérogénéité tumorale sur les images TEP de manière automatique n'avaient fait l'objet que de très peu d'études avant cette thèse. On peut citer Eary JF. et al. qui en 2008 avaient quantifié l'hétérogénéité d'images TEP à l'aide de la construction d'ellipsoïdes sur des sarcomes afin de prédire la survie des patients[125]. El Naqa et al. ont en 2009 effectué une étude préliminaire sur l'utilité de la quantification de l'hétérogénéité d'image TEP pour le pronostic clinique[126]. Dans cette étude ils ont notamment considéré des paramètres issus de matrices de cooccurrences et de l'histogramme d'intensité cumulé comme indices d'hétérogénéité. Finalement, en 2010, Galavis et al. ont démontré que certains paramètres issus de matrice de textures sont robustes à la méthode de reconstruction TEP utilisée[127].

On peut judicieusement supposer que la taille des tumeurs combinée à la résolution de la TEP est la principale raison pour laquelle aussi peu d'études se sont intéressées à la quantification de cette hétérogénéité. Dans ce chapitre, après une brève introduction à l'analyse de texture, seront présentées les différentes méthodes développées pour quantifier l'hétérogénéité. L'état de l'art de la quantification du caractère hétérogène des tumeurs en TEP, étant apparu en parallèle des travaux de cette thèse, il a été choisi de le présenter de manière conjointe.

3.2 Analyse de texture

Il est difficile de donner une définition exacte de la texture et ce mot n'est pas défini dans le dictionnaire de l'académie française. Cependant, dans le contexte de l'imagerie on pourra utiliser la définition suivante : « Arrangement spatial d'un nombre prédéfini de pixel/voxels ». On représentera donc une texture par une matrice ou image définissant ces arrangements qui sera être utilisée pour extraire des informations quantitatives (finesse, grossièreté, granularité, hasard, . . .) de l'image analysée[128]. La texture permet donc de mettre en évidence de l'information sous-jacente dans une image qu'il n'est pas possible ou difficile de visualiser sur l'image originale.

Les premières applications qui découlent logiquement de l'utilisation des textures sont la classification d'images[129, 130, 131] et la reconnaissance de motifs[132]. La figure 3.1 illustre des images avec des propriétés très différentes et pour lesquelles l'analyse de texture pourrait apporter une aide à la classification ou la reconnaissance de motifs. Notons que, l'utilisation des textures fait appel à des notions de stationnarité et d'invariance statistique dans les images[133]. Dans le domaine médical et dans ce cadre là, l'analyse de texture a par exemple été utilisée sur des images TDM pour classer différents types d'emphysèmes (dilatation des alvéoles pulmonaires)[134].

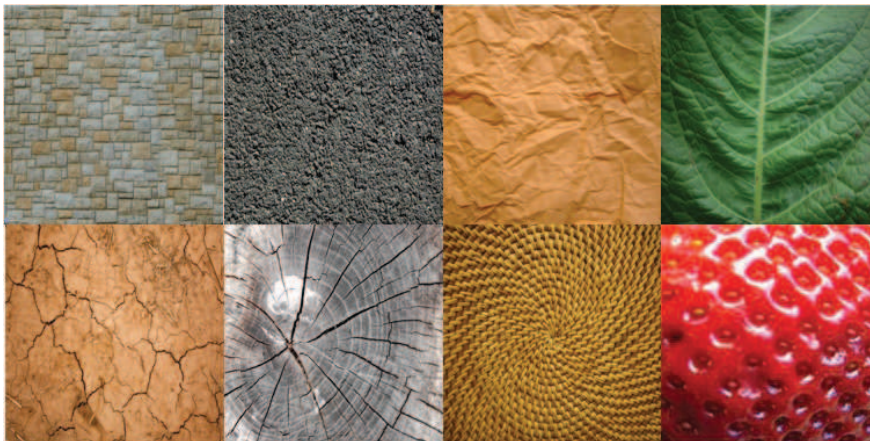


FIGURE 3.1 – Quelques exemples de textures sur des images naturelles

Dans le contexte de la quantification de l'hétérogénéité de tumeurs en TEP, il est difficilement envisageable de vouloir utiliser la texture à des fins de classification ou de reconnaissance de motifs au vu des volumes considérés. Cependant, l'utilisation de textures, peut s'avérer être une méthode pratique pour quantifier de manières diverses, le désordre et donc l'hétérogénéité au sein d'un volume tumoral.

3.3 Caractérisation de l'hétérogénéité

3.3.1 Standardized uptake value et histogramme d'intensité

Le premier paramètre considéré lors de l'analyse de tumeurs en TEP est le SUV_{max} , c'est-à-dire la valeur maximale de fixation du radiotracer normalisée en fonction du poids du patient et de la dose injectée (normalisation utile pour permettre la comparaison inter et intra patients). Afin de limiter les effets dus au bruit sur cette valeur de nombreuses études considèrent maintenant le SUV_{peak} , qui est la moyenne entre le voxel d'intensité maximale et ses voisins (d'autres définitions assez proches existent pour la mesure du SUV_{peak} [135]). Hormis ces deux paramètres, il existe peu d'autres mesures quantitatives sur les images TEP de tumeurs qui peuvent être extraites sans nécessiter une délimitation du volume tumoral[136].

L'information la plus simple qui peut être considérée sur un volume déterminé est l'histogramme d'intensité qui permet de quantifier le nombre de voxels ayant une intensité donnée (voir figure 3.2). Les paramètres pouvant être calculés à partir de cet histogramme rendent compte de la distribution des voxels dans la tumeur et donc dans un sens peuvent être considérés comme fournissant une information globale et de premier ordre de l'hétérogénéité tumorale. Cet histogramme peut être vu comme une matrice de texture $T_{hist} \in \mathcal{M}_{k,1}(\mathbb{N})$ où k représente le nombre de valeurs d'intensité distinctes dans l'image (ou d'intervalles de valeurs après une discrétisation sur un intervalle de k valeurs). Il est possible d'extraire des informations relatives à la distribution de l'intensité des voxels directement à partir de l'image I d'origine :

- Minimum :

$$f_1 = \min_{x \in \Omega} I(x)$$

- Maximum :

$$f_2 = \max_{x \in \Omega} I(x)$$

- Moyenne :

$$f_3 = \frac{\sum_{x \in \Omega} I(x)}{Card(\Omega)}$$

- Variance :

$$f_4 = \frac{\sum_{x \in \Omega} I(x)^2}{Card(\Omega)} - \left(\frac{\sum_{x \in \Omega} I(x)}{Card(\Omega)} \right)^2$$

- Ecart-type :

$$f_5 = \sqrt{f_4}$$

- Skewness (coefficient d'asymétrie) :

$$f_6 = \frac{\sum_{x \in \Omega} (I(x) - f_3)^3}{(Card(\Omega) - 1) \cdot (f_5)^3}$$

- Kurtosis(moment d'ordre 4) :

$$f_7 = \frac{\sum_{x \in \Omega} (I(x) - f_3)^4}{(Card(\Omega) - 1) \cdot (f_5)^4} - 3$$

– Covariance :

$$f_1 = \frac{f_3}{f_5}$$

où Ω représente l'ensemble des voxels de la région d'intérêt dans l'image (dans notre cas le volume de la tumeur).

Notons, que si l'image sur laquelle ces paramètres sont calculés a été normalisée par le poids du patient et la dose injectée (ce qui est généralement le cas) alors le maximum correspond au SUV_{max} .

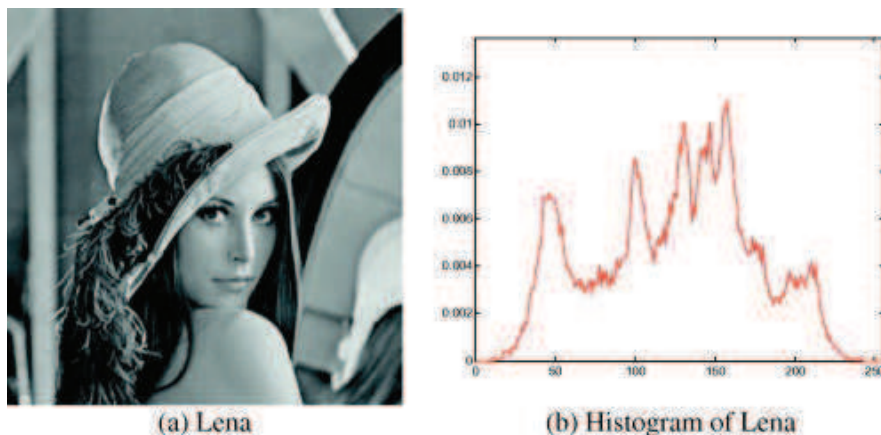


FIGURE 3.2 – Histogramme d'intensité[137]

3.3.2 Histogramme d'intensité cumulé

Afin d'extraire des mesures simples reflétant de façon plus rigoureuse l'hétérogénéité, El Naqa I. et al.[126] puis par van Velden FH. et al.[138] ont suggéré l'utilisation d'un histogramme d'intensité cumulé. C'est-à-dire un histogramme représentant le pourcentage du volume total pour chaque seuil d'intensité (voir figure 3.3).

Ce premier auteur a défini les variables I_x et V_x comme étant respectivement, l'intensité minimale dans un sous volume représenté par $x\%$ de l'intensité maximale et le pourcentage du volume ayant une intensité supérieure à $x\%$. A partir de ces variables ils ont considéré I_{10} , I_{90} , $I_{10} - I_{90}$, V_{10} , V_{90} et $V_{10} - V_{90}$ comme paramètres quantitatifs extraits de l'histogramme d'intensité cumulé. Les auteurs du second article ont eux choisi d'utiliser l'aire sous la courbe (AUC) de cet histogramme (avec différentes normalisations) comme paramètre quantitatif.

Ces histogrammes d'intensité cumulés semblent capables de fournir simplement une quantification de l'hétérogénéité des volumes sur les images TEP. Afin de pouvoir les utiliser dans des études cliniques il conviendrait toutefois de valider leur reproductibilité et leur robustesse. De plus l'utilisation des AUC comme paramètres quantitatifs doit être faite avec précaution car deux tumeurs ayant des hétérogénéités visuellement très différentes peuvent avoir des AUC identiques.

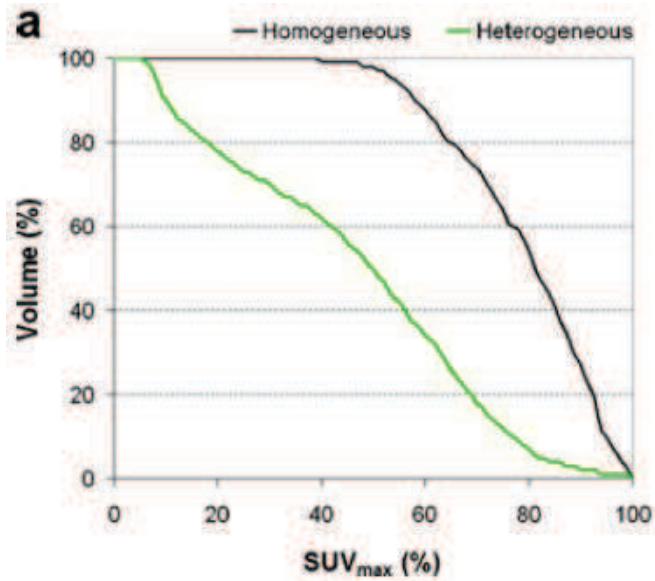


FIGURE 3.3 – Histogrammes d'intensité d'intensité cumulés pour une tumeur homogène et hétérogène[138].

3.3.2.1 Analyse de texture

La méthode présentée précédemment permet d'avoir un indice donnant une idée générale de l'hétérogénéité de la tumeur analysée. Cependant, comme cela a été présenté dans le chapitre 1, les tumeurs se développent de façon hétérogène, entraînant donc l'apparition de zones nécrotiques, hypoxiques, d'activités métaboliques différentes, ... C'est pour cette raison qu'il semble judicieux de pouvoir caractériser l'hétérogénéité tumorale non pas dans son ensemble mais à des niveaux plus locaux.

La méthode choisie afin d'extraire de tels paramètres quantitatifs se base sur les techniques d'analyse de textures. Ici, contrairement aux nombreuses utilisations de ce type d'analyse, il ne s'agira pas d'identifier des structures dans l'image (ce qui n'aurait pas de sens au vu des volumes tumoraux et de la résolution de l'imagerie TEP) mais de caractériser les relations existantes entre les voxels du volume tumoral. L'extraction de ces paramètres quantifiant l'hétérogénéité se fait en deux étapes :

1. construction de matrices représentant de diverses manières les relations existantes entre les voxels d'une tumeur,
2. extraction de paramètres quantitatifs à partir de ces matrices.

En fonction des matrices considérées il sera donc possible d'extraire des paramètres reflétant l'hétérogénéité à différentes échelles. Nous avons choisi de regrouper ces paramètres en deux catégories : hétérogénéité locale et hétérogénéité régionale. Afin de pouvoir construire directement ces matrices de textures caractérisant des changements d'intensité, nous avons choisis de discrétiser les images originales en un nombre fini de

valeurs (et étant une puissance de 2 pour des raisons algorithmiques) :

$$V(x) = \left\lceil 2^s \frac{I(x) - \min_{i \in \Omega} i}{\max_{i \in \Omega} i - \min_{i \in \Omega} i + 1} \right\rceil \quad (3.1)$$

où V représente l'image originale I discrétisée, 2^s le nombre de valeur sur lequel est effectué la discrétisation et Ω l'ensemble des voxels de l'image.

Hétérogénéité locale

Le terme d'hétérogénéité locale a été utilisé pour définir l'hétérogénéité tumorale en se focalisant sur les relations existantes entre des voxels voisins. Ces paramètres ont été extraits de deux types de matrices :

1. les matrices de cooccurrences
2. les matrices de différences d'intensité sur le voisinage des voxels de la ROI

Matrice de cooccurrences

Les matrices de cooccurrences (C), proposées par Haralick R.M en 1973 [130], servent à décrire des relations entre des voxels séparés par une distance d et dans une direction (α, β) donnée. Ces matrices comptabilisent le nombre de transitions d'intensité entre des paires de voxels (figure 3.4. La valeur d'intensité des voxels des images TEP étant des valeurs réelles, il est nécessaire d'effectuer une discrétisation de ces valeurs en k valeurs distinctes. Ainsi $C \in \mathcal{M}_{k,k}(\mathbb{N})$. En 26-connexités (i.e. 8-connexités en 2D) il est possible de calculer ces matrices sur 13 directions (ou respectivement, 4 directions en 2D) (figure 3.5.

Les 6 paramètres suivants ont été extraits de ces matrices :

- Second moment angulaire :

$$c_1 = \sum_{i,j} C(i,j)^2$$

- Contraste (Inertie) :

$$c_2 = \sum_i \sum_j (i - j)^2 \cdot C(i, j)$$

- Entropie :

$$c_3 = - \sum_i \sum_j C(i, j) \cdot \log(C(i, j))$$

- Corrélation :

$$c_4 = - \sum_i \sum_j (i - \mu_x)(j - \mu_y) \cdot C(i, j)$$

où μ_x et μ_y représentent respectivement les moyennes sur les lignes et colonnes de la matrice de cooccurrences C .

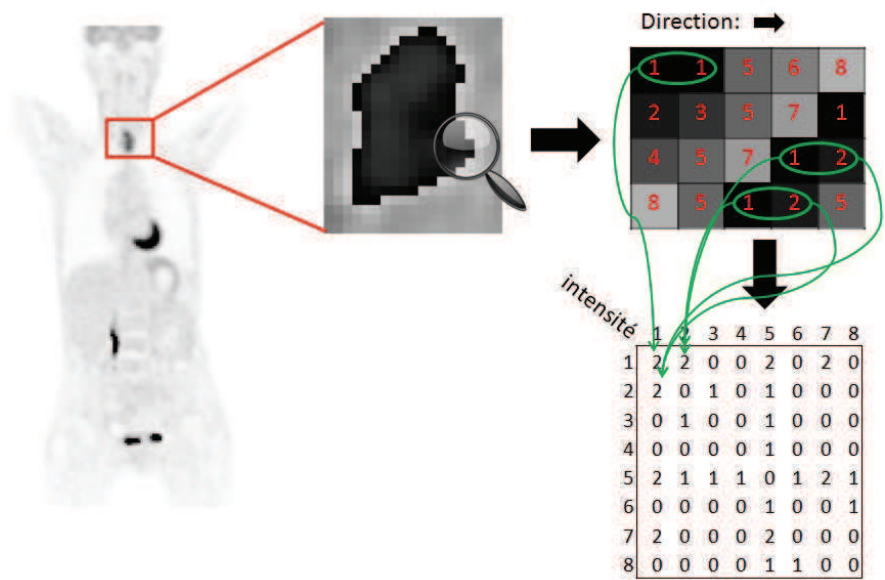


FIGURE 3.4 – Schéma de la méthode d'extraction des matrices de cooccurrences

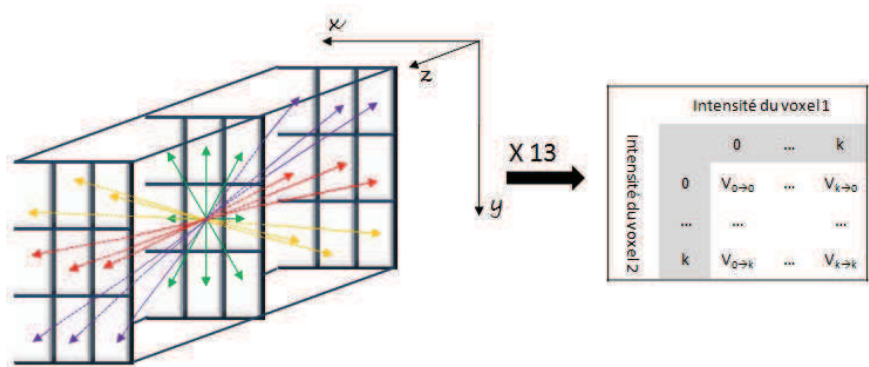


FIGURE 3.5 – 26-connectivities et matrices de cooccurrences.

- Homogénéité :

$$c_5 = \sum_i \sum_j \frac{1}{1 + |i - j|} \cdot C(i, j)$$

- Dissemblance :

$$c_6 = \sum_i \sum_j |i - j| \cdot C(i, j)$$

Il est difficile de donner une interprétation visuelle intuitive de ces paramètres, cependant on pourra tout de même noter quelques caractéristiques fondamentales. Par exemple, le second moment angulaire est d'autant plus élevé que l'on retrouve souvent le même couple de transition d'intensité. Par conséquent, ce paramètre aura une valeur élevée sur des tumeurs localement homogènes. Le contraste donne une idée de la dispersion des transitions d'intensité, plus ces variations seront fortes, et donc la tumeur localement hétérogène, plus ce paramètre aura une valeur élevée. L'entropie, qui est une mesure du désordre aura des valeurs plus importantes sur des tumeurs localement hétérogènes. Enfin, l'homogénéité, permet de quantifier les variations d'intensité entre les voxels voisins. Plus ces variations sont lentes, plus ce paramètre aura des valeurs élevées.

Dans nos analyses nous avons considéré uniquement les matrices de cooccurrences avec une distance de 1, c'est à dire en regardant les relations entre des voxels consécutifs, et en moyennant les valeurs obtenues sur les 13 directions. Effectivement, si des distances supérieures à 1 et des informations directionnelles ont du sens lors de la recherche de motifs ce n'est plus le cas lorsque l'on s'intéresse, comme ici, uniquement à caractériser des transitions locales d'intensité. Au final, ces 6 paramètres permettent de quantifier l'hétérogénéité à un niveau local.

Matrices de différences d'intensités sur le voisinage des voxels de la ROI

Les matrices de différences d'intensité sur le voisinage des voxels de la ROI (D), proposées par Amadasun M et al. en 1989 [139], servent à évaluer les différences d'intensité entre chaque voxel et ses voisins (direct ou à une distance $< d$, fixée) dans une région considérée. Ces matrices, comme les matrices de cooccurrences permettent d'identifier des variations locales. Elles sont construites de la manière suivante :

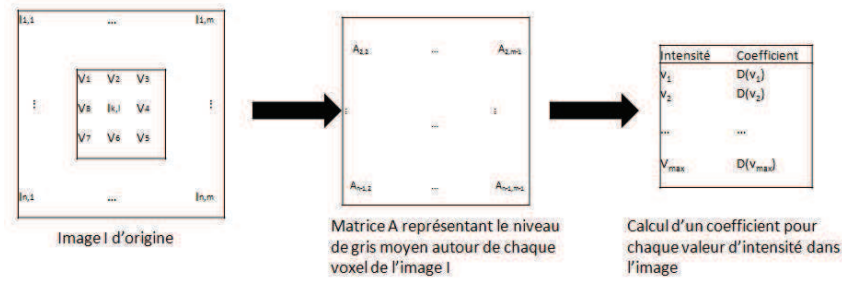
- Calcul d'une matrice (A) représentant le niveau d'intensité moyen de chaque voxel de l'image (I) en prenant en compte son voisinage (figure 3.6).

$$A_{i,j} = \frac{1}{\Omega} \left[\sum_{\zeta \in \mathcal{V}_d(I_{i,j})} \zeta \right], \Omega = (2d + 1)^2 - 1 \quad (3.2)$$

où \mathcal{V}_d représente le voisinage d'un voxel à une distance inférieure ou égale à d .

- Pour chaque valeur (v) d'intensité dans l'image (I) un coefficient est calculé de la manière suivante (figure 3.6) :

$$D(v) = \sum_{I_{i,j}=v} |v - A_{i,j}| \quad (3.3)$$

FIGURE 3.6 – Construction de la matrice A et calcul des coefficients $D(v)$

Une seule valeur est associée à chaque intensité, ainsi $D \in (M)_{v_{max},1}(\mathbb{R})$ et il est nécessaire de discrétiser les valeurs de l'image d'origine en un nombre fini de valeurs.

Ces matrices, initialement prévues pour des images 2D, peuvent être adaptées pour des images en trois dimensions en considérant un voisinage 3D lors de la construction des matrices A. A une distance 1, par exemple, chaque voxel aura 26 voisins au lieu de 8 en deux dimensions.

De ces images, les trois paramètres suivants ont été extraits :

$$d_1 = \left[\epsilon + \sum_{i=0}^{v_{max}} \frac{D(i)}{n} \right]^{-1}, \epsilon \rightarrow 0 \quad (3.4)$$

$$d_2 = \left[\lambda \sum_{i=0}^{v_{max}} \sum_{j=0}^{v_{max}} \frac{n_i \cdot n_j}{n^2} (i - j)^2 \right] \cdot \left[\frac{1}{v_{max}} \sum_{i=0}^k D(i) \right] \quad (3.5)$$

$$d_3 = \frac{\sum_{i=0}^{v_{max}} \frac{n_i}{n} \cdot D(i)}{\sum_{i=0}^{v_{max}} \sum_{j=0}^{v_{max}} \left| i \cdot \frac{n_i}{n} - j \cdot \frac{n_j}{n} \right|}, n_i \neq 0, n_j \neq 0 \quad (3.6)$$

où n représente le nombre de voxels dans l'image, n_i le nombre de voxels ayant une intensité i et $\lambda = \frac{1}{\mu(\mu-1)}$ avec μ étant le nombre de valeurs d'intensité dans l'image. μ étant distinct de v_{max} lorsque certaines intensités ne sont pas présentes dans l'image. Ces paramètres permettent de quantifier les variations d'intensité dans les images et donnent donc une information du degré d'hétérogénéité à un niveau local dans l'image.

Hétérogénéité régionale

Les paramètres présentés précédemment permettent une quantification à un niveau très local de l'hétérogénéité d'un volume 3D. Au regard du développement tumoral hétérogène dépendant fortement de la néovascularisation, il semble intéressant de développer des outils permettant l'analyse de l'hétérogénéité à un niveau moins local que les paramètres précédents. C'est pourquoi, dans cette partie, nous nous sommes intéressés à caractériser des zones homogènes dans les tumeurs et à étudier les relations existantes entre ces zones. Les paramètres extraits par ces méthodes ont été désignés comme paramètres d'hétérogénéité régionale.

Matrices sur les alignements de voxels d'intensité similaire

La première méthode développée pour cette étude consiste à identifier des plages homogènes dans les images et construire des matrices (N) faisant correspondre la taille de ces alignements à leurs intensités. Ces matrices ont été initialement proposées par Loh HH et al. en 1988 [140].

Comme précédemment nous avons utilisé une discrétisation des valeurs sur l'image d'origine pour les mêmes raisons algorithmiques. La recherche de plages homogènes s'effectue comme pour les matrices de cooccurrences, selon une direction donnée et il est donc possible d'extraire 13 matrices N en 26-connexité à partir d'une image 3D donnée. La figure 3.7 illustre la construction de ces matrices et l'on notera $N(i,j)$ le nombre de plages d'intensité i et longueur j d'une matrice N donnée.

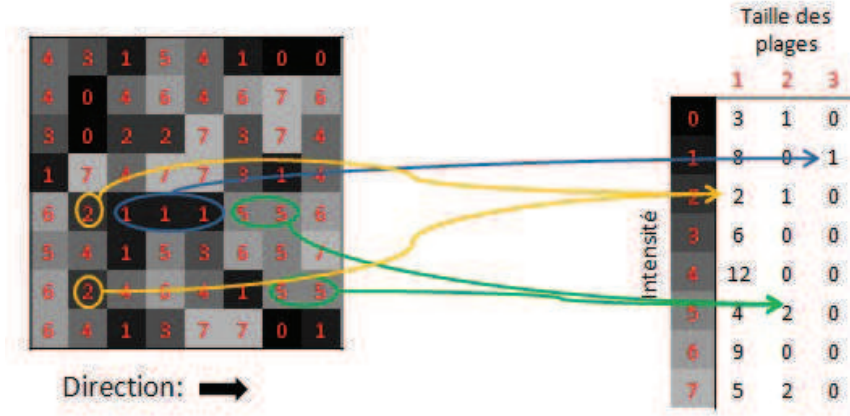


FIGURE 3.7 – Exemple illustrant la construction des matrices d'alignements de voxels d'intensités similaires

A partir de ces matrices il est possible d'extraire des paramètres représentant la distribution de la longueur ou l'intensité des plages et également de paramètres représentant l'importance des plages longues, courtes, de forte ou de faible intensité. Ces paramètres sont définis tel qu'il suit :

- distribution de l'intensité des plages homogènes :

$$IV = \frac{1}{\Omega} \sum_{i=1}^{\mu_x} \left[\sum_{j=1}^{\mu_y} N(i,j) \right]^2 \quad (3.7)$$

- distribution de la longueurs des plages :

$$RLV = \frac{1}{\Omega} \sum_{j=1}^{\mu_y} \left[\sum_{i=1}^{\mu_x} N(i,j) \right]^2 \quad (3.8)$$

- valeur de la distribution des plages courtes :

$$SRE = \frac{1}{\Omega} \sum_{i=1}^{\mu_x} \sum_{j=1}^{\mu_y} \frac{N(i, j)}{j^2} \quad (3.9)$$

- valeur de la distribution des plages longues :

$$LRE = \frac{1}{\Omega} \sum_{i=1}^{\mu_x} \sum_{j=1}^{\mu_y} j^2 \cdot N(i, j) \quad (3.10)$$

- valeur de la distribution des plages de faible intensité :

$$LIE = \frac{1}{\Omega} \sum_{i=1}^{\mu_x} \sum_{j=1}^{\mu_y} \frac{N(i, j)}{i^2} \quad (3.11)$$

- valeur de la distribution des plages de forte intensité :

$$HIE = \frac{1}{\Omega} \sum_{i=1}^{\mu_x} \sum_{j=1}^{\mu_y} i^2 \cdot N(i, j) \quad (3.12)$$

- valeur de la distribution des plages courtes de faible intensité :

$$LISRE = \frac{1}{\Omega} \sum_{i=1}^{\mu_x} \sum_{j=1}^{\mu_y} \frac{N(i, j)}{i^2 \cdot j^2} \quad (3.13)$$

- valeur de la distribution des plages courtes de forte intensité :

$$HISRE = \frac{1}{\Omega} \sum_{i=1}^{\mu_x} \sum_{j=1}^{\mu_y} \frac{i^2 \cdot N(i, j)}{j^2} \quad (3.14)$$

- valeur de la distribution des plages longues de faible intensité :

$$LILRE = \frac{1}{\Omega} \sum_{i=1}^{\mu_x} \sum_{j=1}^{\mu_y} \frac{j^2 \cdot N(i, j)}{i^2} \quad (3.15)$$

- valeur de la distribution des plages longues de forte intensité :

$$HILRE = \frac{1}{\Omega} \sum_{i=1}^{\mu_x} \sum_{j=1}^{\mu_y} i^2 \cdot j^2 \cdot N(i, j) \quad (3.16)$$

où Ω représente le nombre total de plages identifiées dans l'image, μ_x le nombre de niveaux de gris utilisés lors de la discrétisation de l'image et μ_y la longueur de la plus grande plage identifiée dans l'image. En plus de ces paramètres on pourra également calculer le rapport (RP) entre le nombre de plages et le nombre de voxels dans l'image. Comme pour les matrices de cooccurrences et pour la même raison, nous avons considéré la moyenne de la valeur de ces paramètres dans les 13 directions dans les études présentées par la suite.

Matrices sur les zones d'intensité similaire

Afin de caractériser l'hétérogénéité des tumeurs nous avons également utilisé une extension des matrices présentées dans la section précédente. Cette extension a été proposée par Thibault G et al. en 2009 [141] et vise à identifier des zones homogènes dans les tumeurs plutôt que des alignements. Ceci permet donc de ne plus avoir à se préoccuper de la notion de direction (figure 3.8) et les mêmes paramètres que précédemment ont été extraits de ces matrices. La table 3.1 met en correspondance le nom des indices extraits de la matrice sur les alignements de voxels d'intensités similaires et ceux de matrice sur les zones d'intensités similaires.

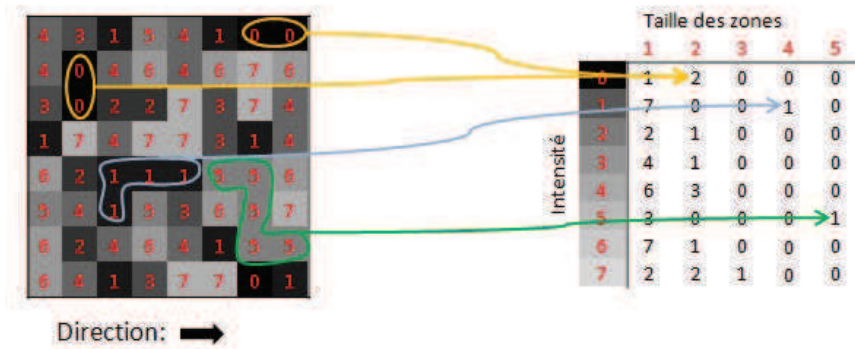


FIGURE 3.8 – Exemple illustrant la construction des matrices de zones d'intensité similaire

On peut remarquer que les paramètres quantitatifs extraits de ces matrices (ou de celles des alignements de voxels d'intensité similaire) n'auront pas tous la même valeur pour la quantification de l'hétérogénéité de tumeur sur des images TEP. En effet, certaines mesures comme, par exemple, LISAE qui quantifie les zones de petites tailles et de faible intensité risquent de quantifier plus le bruit que de l'information utile des images TEP. A l'inverse des paramètres comme HILAE, qui caractérisent les grandes zones de forte intensité devraient plus probablement représenter de l'information liée à la fixation du radiotraceur dans la tumeur. On peut donc classer ces paramètres, comme présenté à la figure 3.9 et supposer qu'uniquement les paramètres à droite de la ligne rouge sont susceptibles d'apporter de l'information utile pour la caractérisation de l'hétérogénéité des images TEP.

3.3.2.2 Autres paramètres de quantification en TEP

D'autres paramètres de quantification sur les images TEP ont également fait l'objet de diverses études.

Parmi les plus utilisés, on peut citer le TLG (Tumor Lesion Glycolysis) qui correspond au produit du SUV_{mean} par le volume métaboliquement actif et qui a été initialement proposé par Larson SM. et al. en 1999[142]. Ce paramètre présente l'avantage de combiner l'information volumique et l'activité au sein de ce volume. Son utilité

TABLE 3.1 – Table de correspondances des paramètres quantitatifs extraits des matrices sur les alignements de voxels d'intensité similaire et des matrices sur les zones d'intensité similaire. La définition des acronymes utilisés se trouve dans le glossaire 7.3.3

Paramètre quantitatif	Matrice sur les alignements de voxels d'intensité similaire	Matrice sur les zones de voxels d'intensité similaire
distribution de l'intensité des plages/zones homogènes	IV	IV
distribution de la taille des plages/zones	RLV	SZV
valeur de la distribution des petites plages/zones	SRE	SAE
valeur de la distribution des grandes plages/zones	LRE	LAE
valeur de la distribution des plages/zones de faible intensité	LIE	LIE
valeur de la distribution des plages/zones de forte intensité	HIE	HIE
valeur de la distribution des petites plages/zones de faible intensité	LISRE	LISAE
valeur de la distribution des petites plages/zones de forte intensité	HISRE	HISAE
valeur de la distribution des grandes plages/zones de faible intensité	LILRE	LILAE
valeur de la distribution des grandes plages/zones de forte intensité	HILRE	HILAE
rapport entre le nombre de plage/zone de l'image et le nombre de voxel dans l'image	RP	ZP

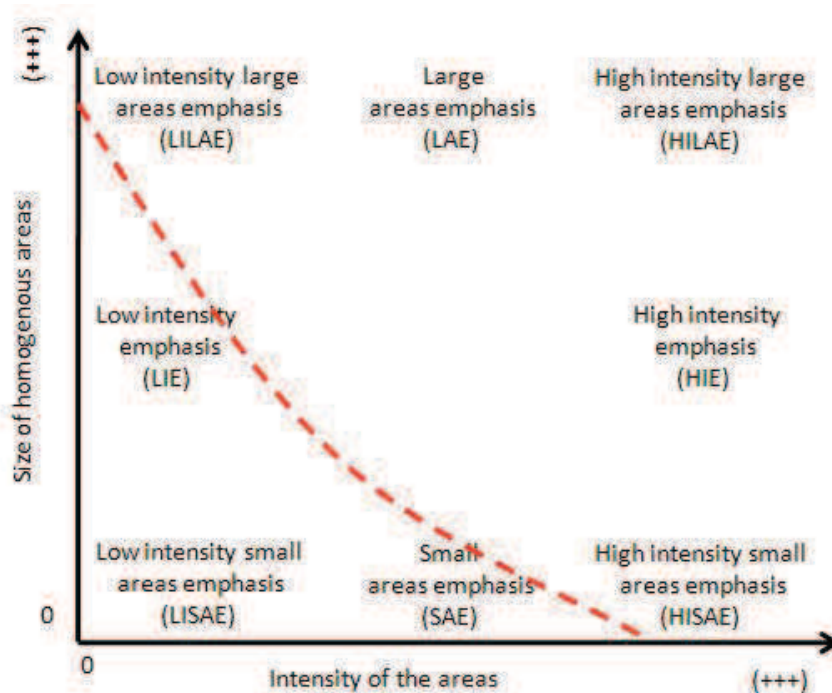


FIGURE 3.9 – Classification des paramètres extraits de la matrice de zones d'intensités similaires.

est étudiée dans de nombreux travaux récents pour plusieurs types de cancers et une augmentation de plus de 75% ou une diminution de plus de 40% entre deux examens au cours d'un traitement ont été proposés pour caractériser une progression ou une réponse de la tumeur d'après les critères PERCIST[112]. Cependant le TLG présente l'inconvénient d'une perte potentielle d'information dans la mesure où une grosse tumeur peu active peut avoir la même valeur qu'une petite très active.

Dans le cancer de l'œsophage, la longueur de la tumeur a été considérée et c'est révélée utile pour la prédiction de la réponse thérapeutique et comme critère pronostique indépendant[143].

Certaines autres études majoritairement récentes se sont focalisées sur la caractérisation de la forme du volume tumoral[126, 144, 145, 146] et la valeur prédictive de ces paramètres pour l'analyse de la réponse thérapeutique a été mise en évidence dans le cancer de l'œsophage[144].

3.3.3 Outils statistiques pour l'analyse d'images TEP

Le but de cette partie est d'exposer les méthodologies utilisées dans cette thèse pour les analyses statistiques effectuées à partir des mesures quantitatives des images TEP. On pourra considérer les tests effectués :

1. pour la validation de l'utilisation de ces paramètres en TEP,
2. pour évaluer l'aptitude de ces paramètres à prédire la réponse aux traitements et la survie des patients,
3. pour comprendre les liens entre la biologie tumorale et l'hétérogénéité quantifiée sur les images TEP.

3.3.3.1 Tests de validation des paramètres

Avant d'utiliser cette quantification de l'hétérogénéité des images TEP par des paramètres de textures, il convient de vérifier que ces paramètres sont robustes à la méthode de reconstruction et sont reproductibles. Il est aussi nécessaire d'évaluer l'impact de la correction de volume partiel et de la méthode de délinéation sur ces paramètres.

La robustesse de ces paramètres aux modes d'acquisitions et aux méthodes de reconstructions a fait l'objet d'une étude en 2010[127]. Dans cette étude un pourcentage de différence pour chaque paramètre de texture a été calculé à l'aide de la formule suivante :

$$\%Diff = \frac{100(X - X_{mean})}{X_{mean}} \quad (3.17)$$

où X correspond à la valeur d'un paramètre de texture pour une méthode de reconstruction et un mode d'acquisition donné, et X_{mean} à la valeur moyenne de ce paramètre.

Les autres tests de validation ont fait l'objet de travaux réalisés au cours de cette thèse et les méthodes employées sont décrites dans les articles inclus dans la partie III. La reproductibilité et l'impact de la valeur de discrétisation sont ainsi présentés dans un article publié dans le JNM en 2011 (partie 4.2) et, l'impact de la correction de volume

partiel et des méthodes de délinéation dans un article soumis au JNM en 2013 (partie 4.3).

3.3.3.2 Méthodes d'évaluation de l'intérêt clinique des paramètres

Comme nous l'avons vu dans la partie 2.3.6, l'imagerie TEP sert essentiellement au diagnostic, au bilan d'extension, à des études pronostiques de la survie, à prédire la réponse thérapeutique et plus récemment à la planification de traitement en radiothérapie. Nous nous sommes donc intéressés dans cette thèse à l'utilité des paramètres d'hétérogénéité dans ces contextes. Les méthodes statistiques utilisées pour la prédiction de la réponse thérapeutique sont présentées dans un article publié dans le JNM en 2010 et inclu dans cette thèse (partie 4.4). Les méthodes relatives à l'analyse de survie sont présentées dans un article soumis au EJNMMI en 2013 (partie 5.2) et mieux détaillées dans la partie 2.3.6.2.

3.3.3.3 Méthodes d'évaluation des liens entre la biologie tumorale et l'hétérogénéité en TEP

Afin de mieux comprendre quels sont les liens existant entre la caractérisation de l'hétérogénéité sur les images TEP et la biologie tumorale sous-jacente nous avons, dans cette thèse, effectué une étude afin de comparer cette quantification en TEP avec des paramètres issus de l'imagerie de perfusion TDM. Cette étude a fait l'objet d'un article soumis au JNM en 2013 et les méthodologies utilisées pour cette analyse sont présentées dans l'article (section 6.3). Nous avons également comparé les paramètres d'hétérogénéité sur des images TEP statiques et dynamiques (reflétant le flux du radiotraceur dans la tumeur). Encore une fois cette étude a fait l'objet d'un article (en cours de soumission) dans lequel la méthode d'analyse des données est décrite dans la section 6.2.

Troisième partie

Validation méthodologiques, résultats cliniques et interprétation biologique

Chapitre 4

Cancer de l'œsophage

4.1 Introduction

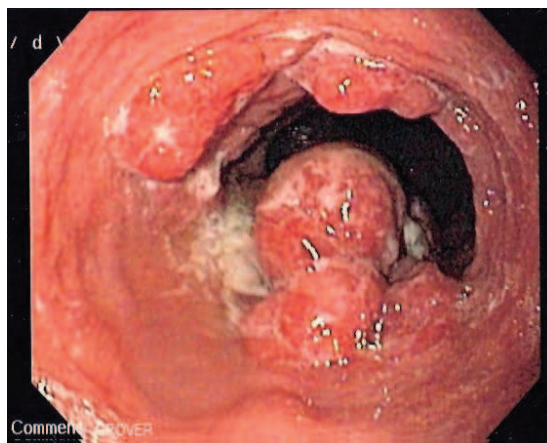


FIGURE 4.1 – Image endoscopique d'un adénocarcinome de l'œsophage.

Le cancer de l'œsophage se répartit en deux types histologiques majeurs : les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes. Dans les études menées dans cette partie la majorité des patients considérés étaient atteints d'adénocarcinomes. Il s'agit d'un cancer touchant majoritairement les hommes ($>75\%$) et les principaux facteurs de risque sont le tabac et l'alcool. Son incidence est assez faible puisqu'il représentait 1,1% de la totalité des cancers diagnostiqués en 2010 (chiffre de l'ACS pour les Etats-Unis). Le taux de survie à 5 ans pour ce cancer est de 17%[27]. Ce faible taux est essentiellement lié au diagnostic tardif car les symptômes (dysphagie, douleur/gêne dans la gorge, toux persistante, ...) apparaissent généralement à un stade avancé de la maladie. Ce chapitre est consacré aux résultats obtenus sur 3 études menées sur ce cancer au cours de cette thèse. Les deux premières études ont été réalisées afin :

- d'évaluer la reproductibilité et l'impact de la discrétisation sur les paramètres de

texture.

- d'évaluer l'impact de la méthode de segmentation et des corrections de volume partiel sur les paramètres de texture.

La troisième étude est centrée sur la prédiction de la réponse à la radiochimiothérapie concomitante chez des patients non opérables.

4.2 Reproductibilité des paramètres d'hétérogénéité

4.2.1 Introduction

Avant de pouvoir mener des études cliniques (évaluation de la réponse thérapeutique, pronostic de survie, ...) à l'aide de paramètres quantitatifs, il convient d'évaluer la reproductibilité physiologique des mesures. Effectivement, un grand nombre d'études se basent sur l'évolution d'une mesure quantitative au cours du temps. Afin de pouvoir affirmer que les changements observés sur cette mesure sont significatifs il est nécessaire qu'ils soient supérieurs à la reproductibilité de la mesure. C'est-à-dire que les variations sont supérieures à celles observées si l'on réalise deux fois la même mesure dans les mêmes conditions, dans un intervalle de temps court (au maximum quelques jours) et sans traitement.

Certaines mesures issues de l'imagerie TEP (SUV_{max} , SUV_{mean} , TLG, et volume métabolique) ont déjà fait l'objet de plusieurs études de reproductibilité[147, 148, 91]. Ces études ont montré un écart type sur le pourcentage de différences entre les mesures de l'ordre de 17% pour le SUV_{max} et le SUV_{mean} . Le volume métabolique et le TLG calculés à l'aide d'une délinéation par l'algorithme FLAB ont montré un écart type sur le pourcentage de différences entre les mesures de 13% et 11% respectivement[91].

L'analyse de la reproductibilité des paramètres de texture a donc été réalisée au cours de cette thèse sur une cohorte de 16 patients atteints de cancer de l'œsophage et ayant eu deux examens TEP au ^{18}F -FDG à moins d'une semaine d'intervalle et avant tout traitement.

Ces paramètres de texture nécessitant d'effectuer une discrétisation de l'image en un nombre fini de valeurs, l'impact de cette discrétisation sur la reproductibilité des mesures a également été évalué.

Tous ces résultats ont fait l'objet d'un article accepté au JNM en 2011 et est reproduit dans cette thèse (voir page suivante).

Reproducibility of tumor uptake heterogeneity characterization through textural feature analysis in ^{18}F -FDG PET imaging

Florent Tixier^{1,2}, Mathieu Hatt¹, Catherine Cheze Le Rest¹, Adrien Le Pogam¹,
Laurent Corcos², Dimitris Visvikis¹

¹INSERM, UMR 1101, LaTIM, CHRU Morvan, Brest F-29200, France

²INSERM, UMR 1078, Faculty of Medicine, Brest F-29200, France

Corresponding author : TIXIER Florent
LaTIM, INSERM UMR 1101
29609 Brest Cedex, France
Tel : +33 (0)298-018-111
Fax : +33 (0)298-018-124
Email : florent.tixier@univ-brest.fr

Short running title : PET heterogeneities' reproducibility

ABSTRACT

^{18}F -FDG PET measurement of standardized uptake values (SUV) is increasingly used for monitoring therapy response or predicting outcome. Alternative parameters computed through textural analysis were recently proposed to quantify the tumor tracer uptake heterogeneity as significant predictors of response. The primary objective of this study was the evaluation of the reproducibility of these heterogeneity measurements. Methods : Double-baseline ^{18}F -FDG PET scans of 16 patients acquired within a period of 4 days prior to any treatment were considered. A Bland-Altman analysis was carried out on six parameters based on histogram measurements and 17 heterogeneity parameters based on textural features obtained after discretization with values between 8 and 128. Results : SUV_{max} and SUV_{mean} reproducibility were similar to previously reported studies with a mean percentage difference of $4.7 \pm 19.5\%$ and $5.5 \pm 21.2\%$ respectively. By comparison better reproducibility was measured for some of the textural features describing tumor tracer local heterogeneity, such as entropy and homogeneity with a mean percentage difference of $-2 \pm 5.4\%$ and $1.8 \pm 11.5\%$ respectively. Several of the tumor regional heterogeneity parameters such as the variability in the intensity and size of homogeneous tumor activity distribution regions had similar reproducibility to the SUV measurements with 95% confidence intervals of -22.5% to 3.1% and -1.1% to 23.5% respectively. These parameters were largely insensitive to the discretization range values. Conclusion : Several of the parameters derived from textural analysis describing tumor tracer heterogeneity at local and regional scales had similar or better reproducibility as simple SUV measurements. These reproducibility results suggest that these FDG PET image derived parameters which have already been shown to have a predictive and prognostic value in certain cancer models, may be used within the context of therapy response monitoring or predicting patient outcome.

Keyword : PET, ^{18}F -FDG, texture analysis, reproducibility, oncology

INTRODUCTION

^{18}F -FDG PET imaging is well established in clinical practice for diagnosis and staging. On the other hand there is increasing interest in the use of this imaging modality within the context of therapy response assessment or patient follow-up. For such applications, standardized uptake value (SUVs) measurements are used, with the maximum of tumor activity concentration (SUV_{max}) being the most popular since it is the easiest to obtain. The use of the mean obtained in an 1cm^3 sphere centered on the voxel of maximum activity concentration (SUV_{peak} (1)), has been proposed as an alternative since it should be more robust to noise compared to SUV_{max} , remaining at the same time easy to derive. Additional PET image derived parameters allowing a more complete lesion characterization include the mean SUV (SUV_{mean}), the metabolically active tumor volume (MATV, defined as the tumor volume that can be seen and delineated on a PET image) and the total lesion glycolysis (TLG, defined as the product of MATV and its associated SUV_{mean}), although they all require an accurate delineation of the functional tumor volume. Different studies have in the past explored the role of such PET image derived parameters for assessing response to therapy (2-6). More recently tracer uptake heterogeneity characterization based on textural analysis extracted from PET images has been also proposed, allowing an improved predictive and prognostic value to be derived from baseline PET scans (7,8).

Most frequently monitoring response to therapy involves a comparison of such PET image derived parameters between a baseline PET scan and a second scan carried out early or late during treatment, or after the end of treatment. In this case the variation of the parameters between the two scans is used to characterize response (1). Whether considering the % difference of PET image derived parameters between successive scans or the absolute values on a baseline scan the definition of thresholds in order to identify response or progressive disease requires, amongst others, an evaluation of the physiological reproducibility that characterizes them. Such evaluations are performed on double baseline scans acquired before any treatment within a few days interval from each other.

Until now only few studies have investigated the physiological reproducibility of such measurements, almost exclusively focusing on SUVs (9-11), and more recently on the MATV computed using different segmentation algorithms (12,13). Other authors have demonstrated the sensitivity of several textural feature parameters to PET acquisition and reconstruction settings (14), demonstrating the need for standardization in order for such image derived parameters to be used in therapy response assessment studies. However, the physiological reproducibility of these promising parameters extracted from the analysis of tumor activity distributions has never been investigated. The objective of our study was therefore to evaluate the reproducibility of textural features quantifying in a local, regional and global fashion the tumor tracer uptake heterogeneities, thereby identifying the potential of these parameters to be used for therapy response monitoring purposes. A comparison with the physiological reproducibility of SUVs using the same patient datasets was also performed since they are the most used parameters in current clinical practice and in order to facilitate a direct comparison with previous reproducibility studies.

MATERIALS AND METHODS

Patients

16 patients with newly diagnosed esophageal cancer were enrolled in this study. All of these patients underwent two ^{18}F -FDG PET baseline scans before initiating any treatment. The two scans were obtained within 2-7 days (median 4.2 days). PET images were acquired on a PET/CT scanner (Gemini ; Philips), with 2-min acquisitions per bed position, 60 min after the injection of 6MBq/kg of ^{18}F -FDG. Data were reconstructed using a 3D row-action maximization-likelihood algorithm (RAMLA (15)) with standard clinical protocol parameters (2 iterations, relaxations parameter of 0.05, and 5mm full width at half maximum 3D Gaussian post-filtering). This analysis was carried out after obtaining the approval of the local Institutional Ethics Review Board.

Tumor analysis

The primary lesions of each patient were delineated with the Fuzzy Locally Adaptive Bayesian (FLAB) algorithm which has been previously demonstrated to provide reproducible MATV automatic delineations (mean difference between baseline scans of $5\pm 13\%$) (16). SUV_{max} and mean SUV within the delineated tumor (SUV_{mean}) were extracted from the primary tumor in each of the two baseline PET images for each patient. In addition, a number of tumor heterogeneity parameters shown in table 4.1, whose value for prognosis and prediction of outcome and treatment response on FDG PET images has been previously investigated (7,8), were calculated based on the delineated 3D functional volumes.

Textural Analysis

We define texture as a spatial arrangement of a predefined number of voxels allowing the extraction of complex image properties and we define a textural feature as a measurement computed using a texture matrix (8). Given that these features quantify the spatial relationship between voxels and their relative intensities, they can be associated to tracer heterogeneity patterns within the functional volume of the tumor at different scales, namely local and regional (using texture matrices) or global (using image-voxel-intensity histograms). The first type of matrices is used to quantify local heterogeneity as they allow characterization of the intensity variations between consecutive voxels. On the other hand, the second type of matrices allows characterization of arrangements of larger homogeneous areas (groups of voxels) within the tumors therefore providing information on tumor regional heterogeneity.

TABLE 4.1 – Texture type, scale and associated features

Type	Feature	Scale
Features based on intensity histogram	Minimum intensity	Global
	Maximum intensity (SUV_{max})	
	Mean intensity (SUV_{mean})	
	Variance	
	SD	
	Skewness	
	Kurtosis	
	Mean/SD	
Features based on intensity-size-zone matrix	Small-area emphasis (SAE)	Regional
	Large-area emphasis (LAE)	
	Intensity variability (IV)	
	Size-zone variability (SZV)	
	Zone percentage (ZP)	
	Low-intensity emphasis (LIE)	
	High-intensity emphasis (HIE)	
	Low-intensity small-area emphasis (LISAE)	
	High-intensity small-area emphasis (HISAE)	
	Low-intensity large-area emphasis (LILAE)	
	High-intensity large-area emphasis (HILAE)	
Features based on co-occurrence matrices	Second angular moment	Local
	Contrast (inertia)	
	Entropy	
	Correlation	
	Homogeneity	
	Dissimilarity	

Local heterogeneity parameters were derived using the co-occurrences matrices (17) and were computed by considering a 26-connexity (i.e. neighboring voxels in all 13 directions in three dimensions) and a 1-distance (i.e. no gap) relationship between consecutive voxels. On these matrices, 6 different parameters characterizing the local heterogeneity were calculated by averaging the values on the 13 directions for each feature. The other type of texture matrices is called intensity size-zone matrix (8, 18) and is constructed in two steps. First, homogenous areas are identified within the tumor and a matrix linking the size of each of these homogeneous areas to its intensity is constructed. 11 features characterizing the regional heterogeneity were calculated from this matrix. For example, parameters can quantifying the presence of large areas with high intensity (HILAE) or small areas with a low intensity (LISAE).

Other features characterizing regional heterogeneity include the variability in the size (SZV) and the intensity (IV) of identified homogeneous tumor zones, as well as the ratio between the number of homogeneous tumor zones and the overall tumor size (known as the zone-percentage (ZP)). Regional heterogeneity formulae were summarized in table 4.2 and the mathematical definition of all local features used in this study have been previously summarized in Haralick et al (17). A complete list of texture matrices and their associated features used in this work are included in table 4.1.

Building texture matrices on which the textural features are computed require a discretization of the voxel values within the previously delineated MATV on a specific range of values. This range has to be chosen as a power of two due to algorithmic constraints and in this study the features were extracted by considering downsampling to ranges of 8, 16, 32, 64 and 128 distinct values. Figure 4.2 illustrates on a trans-axial tumor slice the resulting resampled MATV for each of these discretization ranges. This necessary downsampling step on the one hand reduces image noise while on the other normalizes the tumor voxel intensities across patients, subsequently facilitating the comparison of the extracted textural features. In a previous study (8) there were no statistically significant differences shown in the extracted textural feature values as a result of varying the number of discrete values in this resampling normalization process. 64 discrete values were considered sufficient for a range of SUVs between 4 and 20. In the present study the influence of this parameter in the physiological reproducibility of the textural feature parameters was also assessed.

Statistical Analysis

The reproducibility of the quantitative values (q) for each parameter under investigation was assessed by calculating the mean percentage difference relative to the mean of both baseline scans using the following formula :

$$\Delta = \frac{q_1 - q_2}{(q_1 + q_2)/2} * 100 \quad (4.1)$$

This analysis was performed for all parameters and in the case of the textural features for all discretization values (from 8 to 128). A Kolmogorov-Smirnov test was first

TABLE 4.2 – Regional Heterogeneity features formulae

$$SAE = \frac{1}{\Omega} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N \frac{z(i,j)}{j^2}$$

$$HIE = \frac{1}{\Omega} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N i^2 \cdot z(i,j)$$

$$LAE = \frac{1}{\Omega} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N j^2 \cdot z(i,j)$$

$$LISAE = \frac{1}{\Omega} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N \frac{z(i,j)}{i^2 \cdot j^2}$$

$$IV = \frac{1}{\Omega} \sum_{i=1}^M \left[\sum_{j=1}^N \frac{z(i,j)}{i^2} \right]^2$$

$$HILAE = \frac{1}{\Omega} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N i^2 \cdot j^2 \cdot z(i,j)$$

$$SZV = \frac{1}{\Omega} \sum_{j=1}^N \left[\sum_{i=1}^M \frac{z(i,j)}{i^2} \right]^2$$

$$LILAE = \frac{1}{\Omega} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N \frac{j^2 \cdot z(i,j)}{i^2}$$

$$ZP = \frac{\Omega}{\sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N j^2 \cdot z(i,j)}$$

$$HILAE = \frac{1}{\Omega} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N \frac{i^2 \cdot z(i,j)}{j^2}$$

$$LIE = \frac{1}{\Omega} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N \frac{z(i,j)}{i^2}$$

Ω : number of homogeneous areas within the tumor

z : intensity size-zone matrix

M : used discretization value

N : size of the largest homogeneous area within the tumor

$z(i,j)$ represents the number of areas with an intensity i and a size j

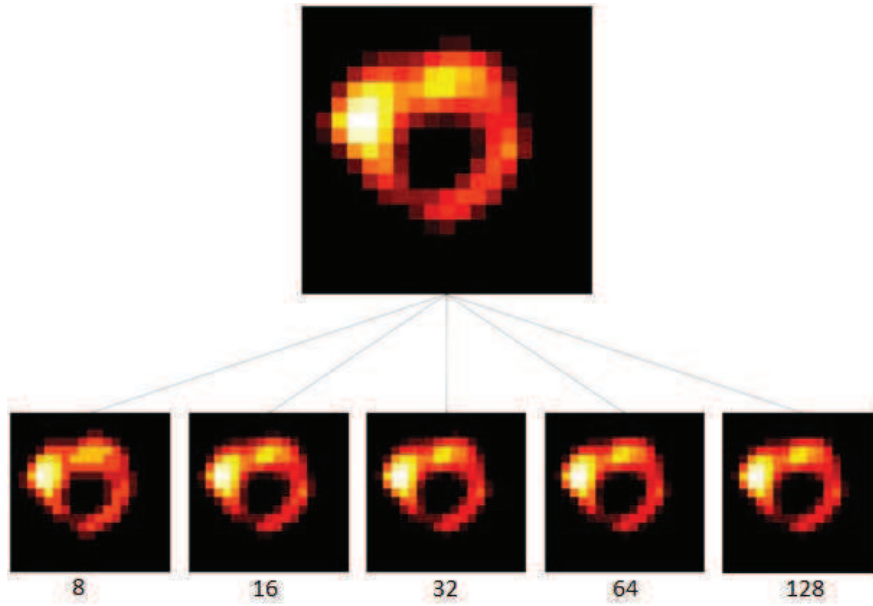


FIGURE 4.2 – Illustration of one of the tumors considered in this study (sagittal slice) for varying discretization values (from 8 to 128 distinct values).

performed to verify the normality of the distribution of Δ . Bland-Altman analysis (19) was subsequently used to evaluate the differences for the image derived parameters considered. The mean and standard deviation (SD) and the associated 95% confidence intervals (CI) were obtained. Lower and upper reproducibility limits (LRL and URL), defining the reference range of spontaneous changes, were calculated as $\pm 1.96 \times \text{SD}$ provided that the distribution were not statistically different than a normal one. Intra-class correlation coefficients (ICC) were in addition calculated providing an evaluation of the reliability of measurements, whereas their reproducibility was estimated based on their precision (half the width of 95%CI * 100 %). The differences in the calculated reproducibility of the textural feature parameters as a function of the discretization values used in the normalization step was assessed using a paired student t-test. P values of less than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

For all considered features, Δ showed no significant differences from a normal distribution according to the Kolmogorov-Smirnov test. Consequently, Bland-Altman analysis was performed on all parameters. All of the reproducibility results using the Bland-Altman analysis, including LRL and URL (and associated 95% CI), are provided in table 4.3 for both intensity histogram parameters and textural features, whereas the ICCs and associated 95% CI and precision are summarized in table 4.4. As figure 4.3A

and Table 4.3 show SUV measurements exhibited reproducibility levels in line with previously published studies. A mean difference of $5 \pm 20\%$ and associated LRL and URL of -34% and $+43\%$ were found for SUV_{max} , and $6 \pm 21\%$ mean difference, with -36% LRL and $+47\%$ URL for SUV_{mean} . ICC was 0.94 (95% CI : 0.82-0.98 ; precision $\pm 8\%$) and 0.92 (95% CI : 0.78-0.97 ; precision $\pm 10\%$) for SUV_{max} and SUV_{mean} respectively. Amongst other global tumor heterogeneity characterization parameters derived using the intensity histogram, kurtosis was found to have similar reproducibility as SUV_{max} and SUV_{mean} but a lower ICC (0.80 with 95% CI between 0.44-0.93 ; precision $\pm 25\%$; figure 4.3B). COV (Mean/SD) was characterized by reproducibility limits ranging between -43% and 51% and an ICC of 0.82 (95% CI : 0.49-0.94 ; precision $\pm 23\%$). Standard deviation, skewness and minimum intensity had the highest reproducibility limits ranging between -45 and 60% .

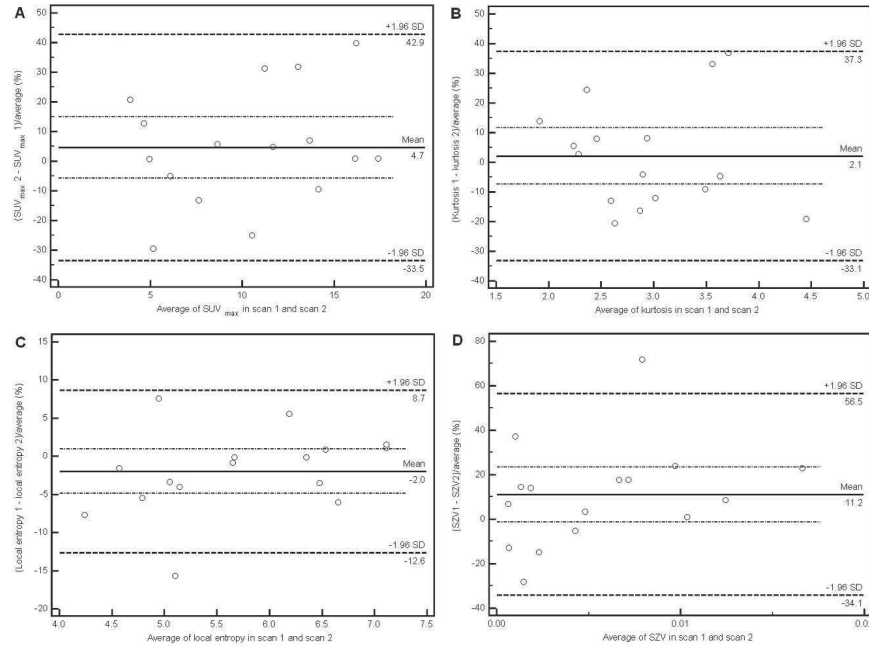


FIGURE 4.3 – Bland-Altman plots of intensity histogram parameters : SUV_{max} (A) and kurtosis (B) ; as well as textural features heterogeneity parameters : entropy (C) and size-zone variability (D). Lines show combined mean, 95%CI, as well as upper and lower reproducibility limits.

Among the local heterogeneity parameters calculated on co-occurrence matrices, the entropy, homogeneity and dissimilarity were characterized by reproducibility limits below 30% and an ICC precision below $\pm 16\%$, the most reproducible being the entropy, with LRL of -13% and URL of 9% (figure 4.3C). The other local features (2nd angular moment, contrast and correlation) were characterized by lower reproducibility, with LRL and URL varying between -40.9% and 62.7% , which is comparable with the reproducibility achieved for some of the histogram based parameters such as skewness (LRL-URL between -54.2% and 53.6%) or minimum intensity (LRL-URL between

TABLE 4.3 – Reproducibility results for all considered image derived parameters, including SUVs and textural features (calculated using a downsampling range of 64 values)

Texture	Feature	Mean±SD	95% CI	LRL	95% CI for LRL	URL	95% CI for URL
Global	Minimum intensity	6.3 ± 26.5	-7.8 to 20.4	-45.6	-70.2 to -20.9	58.2	33.6 to 82.8
	Maximum intensity (SUVmax)	4.7 ± 19.5	-5.7 to 15.0	-33.5	-51.7 to -15.4	42.9	24.7 to 61.0
	Mean intensity (SUVmean)	5.5 ± 21.2	-5.8 to 16.8	-36.1	-55.8 to 16.4	47.1	27.3 to 66.8
	SD	1.2 ± 23.2	-11.1 to 13.6	-	-65.7 to -22.6	46.6	25.1 to 68.2
				44.18			
	Skewness	-0.3 ± 27.5	-15.0 to 14.3	-54.2	-79.8 to -28.6	53.6	28.0 to 79.2
	Kurtosis	2.1 ± 18.0	-7.4 to 11.7	-33.1	-49.8 to -16.4	37.3	20.6 to 54.0
Local	Mean/SD	4.1 ± 24.1	-8.8 to 16.9	-43.2	-65.6 to -20.7	51.3	28.9 to 73.7
	2nd ang moment	10.9 ± 26.4	-3.2 to 25.0	-40.9	-65.5 to -16.3	62.7	38.1 to 87.3
	Contrast (intertia)	5.4 ± 24.0	-18.1 to 7.4	-52.3	-74.6 to -30.0	41.6	19.3 to 63.9
	Entropy	-2.0 ± 5.4	-4.9 to 0.9	-12.6	-17.7 to -7.6	8.7	3.6 to 13.8
	Correlation	-0.6 ± 27.7	-15.3 to 14.1	-54.8	-15.3 to 14.1	53.6	27.9 to 79.3
	Homogeneity	1.8 ± 11.5	-4.4 to 7.9	-20.8	-31.5 to -10.1	24.4	13.6 to 35.1
	Dissimilarity	-2.1 ± 13.0	-9.0 to 4.9	-27.6	-39.7 to -15.5	23.5	11.4 to 35.6
Regional	Small Area Emphasis (SAE)	-6.0 ± 54.3	-35.0 to 22.9	-	-163.0 to -62.0	100.4	49.9 to 150.9
				112.5			
	Large Area Emphasis (LAE)	3.6 ± 30.0	-12.4 to 19.6	-55.2	-83.1 to -27.3	62.4	34.5 to 90.3
	Intensity Variability (IV)	-9.7 ± 24.0	-22.5 to 3.1	-56.7	-79.0 to -34.4	37.3	15.0 to 59.6
	Size-Zone Variability (SZV)	11.2 ± 23.1	-1.1 to 23.5	-34.1	-55.6 to -12.6	56.5	35.0 to 78.0
	Zone Percentage (ZP)	-2.7 ± 16.9	-11.7 to 6.2	-35.8	-51.5 to -20.1	30.3	14.6 to 46.0
	Low-Intensity Emphasis (LIE)	-4.0 ± 55.3	-33.5 to 25.4	-	-163.9 to -61.0	104.4	525.9 to 155.8
				112.4			
	High-Intensity Emphasis (HIE)	3.9 ± 20.4	-7.0 to 14.8	-36.1	-55.1 to -17.1	44.0	24.9 to 63.0
	Low-Intensity Small Area Emphasis (LISAE)	-7.0 ± 67.6	-43.1 to 29.0	-	-202.4 to -76.6	125.4	62.5 to 188.3
				139.5			
	High-Intensity Small Area Emphasis (HISAE)	1.0 ± 31.2	-15.6 to 17.6	-60.1	-89.1 to -31.1	62.0	33.0 to 91.0
	Low-Intensity Large Area Emphasis (LILAE)	1.8 ± 28.9	-13.6 to 17.2	-54.9	-81.8 to 28.0	58.5	31.6 to 85.4
	High-Intensity Large Area Emphasis (HILAE)	3.5 ± 35.8	-15.6 to 22.6	-66.7	-100.1 to -33.4	73.7	40.4 to 107.1

TABLE 4.4 – Reliability of measurements using ICCs (calculated using a downsampling range of 64 values)

Texture	Feature	ICC	95% CI	Precision
Global	Minimum intensity	0.99	0.92 to 0.99	$\pm 4\%$
	Maximum intensity (SUVmax)	0.94	0.82 to 0.98	$\pm 8\%$
	Mean intensity (SUV-mean)	0.92	0.78 to 0.97	$\pm 10\%$
	SD	0.99	0.96 to 0.99	$\pm 2\%$
	Skewness	0.82	0.49 to 0.94	$\pm 23\%$
	Kurtosis	0.80	0.44 to 0.93	$\pm 25\%$
	Mean/SD	0.82	0.49 to 0.94	$\pm 23\%$
Local	2nd ang moment	0.95	0.85 to 0.98	$\pm 7\%$
	contrast (inertia)	0.94	0.82 to 0.98	$\pm 8\%$
	Entropy	0.98	0.93 to 0.99	$\pm 3\%$
	correlation	0.98	0.94 to 0.99	$\pm 3\%$
	homogeneity	0.88	0.64 to 0.96	$\pm 16\%$
	dissimilarity	0.93	0.81 to 0.98	$\pm 9\%$
Regional	Small Area Emphasis (SAE)	0.61	-0.11 to 0.86	$\pm 38\%$
	Large Area Emphasis (LAE)	0.89	0.70 to 0.96	$\pm 13\%$
	Intensity Variability (IV)	0.97	0.93 to 0.99	$\pm 3\%$
	Size-Zone Variability (SZV)	0.97	0.91 to 0.99	$\pm 4\%$
	Zone Percentage (ZP)	0.84	0.55 to 0.95	$\pm 20\%$
	Low-Intensity Emphasis (LIE)	0.68	0.08 to 0.89	$\pm 41\%$
	High-Intensity Emphasis (HIE)	0.82	0.48 to 0.94	$\pm 23\%$
	Low-Intensity Small Area Emphasis (LISAE)	0.59	-16 to 0.86	$\pm 35\%$
	High-Intensity Small Area Emphasis (HISAE)	0.83	0.52 to 0.94	$\pm 21\%$
	Low-Intensity Large Area Emphasis (LILAE)	0.93	0.80 to 0.98	$\pm 9\%$
	High-Intensity Large Area Emphasis (HILAE)	0.78	0.36 to 0.92	$\pm 28\%$

-45.6% and 58.2%). Both the intensity and the size variability of uniform zones identified within the tumor, representing a measure of regional tumor heterogeneity and previously shown as significant predictors of response to therapy, have shown a better physiological reproducibility with LRL and URL of -56.7% to 37.3% and -34.1% to 56.5% respectively (figure 4.3D). The respective ICCs for these measurements were 0.97 (95%CI : 0.93-0.99 ; precision $\pm 3\%$) and 0.97 (95%CI : 0.91-0.99 ; precision $\pm 4\%$). More specifically the SD of the mean percentage difference was 23.1% and 24% for the textural feature parameters related to the size and intensity variability of tumor uniform zones compared to 19.5% and 21.2% in the case of the SUV_{max} and SUV_{mean} respectively. Other regional heterogeneity features were not reproducible, as for example small area emphasis (LRL and URL of -113% and +100%), low-intensity emphasis (LRL and URL of -112% to +104%) and low-intensity small area emphasis (LRL and URL of -140% to +125%).

As illustrated in figure 4.4A, all of the textural parameters describing local tumor heterogeneity were found to be insensitive to the chosen discretization values. Within this context no statistically significant differences were found for the range of discretization values used (8 to 128) with a mean SD of 5% and 15% for 8 and 128 discretization values respectively. Several of the regional heterogeneity parameters calculated on intensity size-zone matrices were sensitive to the chosen discretization value, with statistically significant differences and SD values twice as high or low with varying discretization, as shown in figure 4.4B. The large area emphasis feature, for instance, was characterized by a mean difference of $29 \pm 79\%$ and $4 \pm 30\%$ using 8 and 64 values respectively. On the other hand, the intensity and size variability of uniform tumor areas as well as the high intensity emphasis zones were largely independent (SD differences $< 20\%$) of the discretization values with non-statistically significant differences.

DISCUSSION

Predicting and monitoring therapy response with PET imaging is one of the rising applications of this modality. Characterizing intra-tumor heterogeneity of the radiotracer uptake has been identified as a clinically relevant task and requires semi-automatic validated, accurate, robust and reproducible tools (20). We have recently introduced the use of textural features for the characterization of tumor heterogeneity within the context of predicting tumor response to therapy using FDG PET imaging (8). It is clearly not straightforward to associate each of these heterogeneity features with one specific physiological process within the tumor, particularly in the case of FDG imaging. However, since all these different parameters represent measurements of tumor local and regional tracer uptake heterogeneity, a reasonable assumption is that their quantitation can be related to underlying physiological processes, such as vascularization, perfusion, tumor aggressiveness, or hypoxia (21, 22). All of these processes have been identified as potentially contributing to the way the FDG uptake is spatially distributed within a tumor volume.

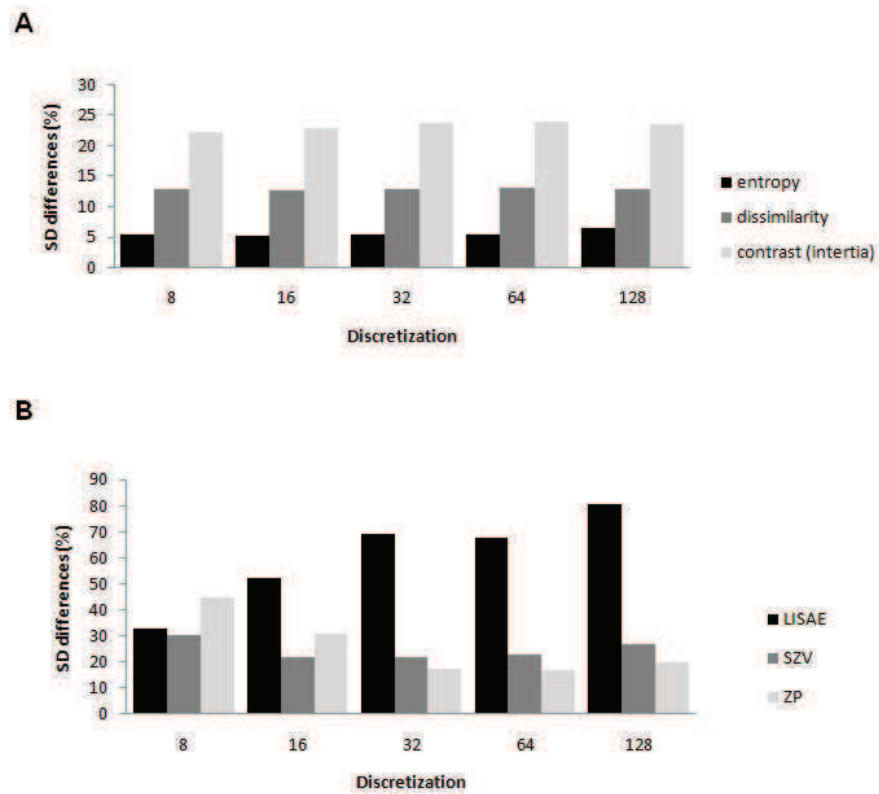


FIGURE 4.4 – Plots showing the standard deviation of the mean percentage difference as a function of the discretization value for parameters derived from co-occurrences matrices (entropy, dissimilarity, contrast) (A) and intensity size-zone matrices (LISAE : Low-intensity small-area emphasis, SZV : Size-zone variability, ZP : zone percentage) (B).

A possible clinical significance of tumor uptake heterogeneity patterns can be related to the efficiency of a given treatment regime. One example is in the case of combined chemo-radiotherapy, where the delivery of a uniform radiation dose to a target tumor volume independently of the actual tracer distribution within the tumor may be responsible for possibly explaining failure of treatment (8, 20). Finer characterization of the heterogeneity as obtained through textural features could therefore help identifying potential responders or non responders before initiating treatment or early during treatment by characterizing the evolution of uptake heterogeneity during treatment.

As the features are calculated within a delineated MATV, it is important to reduce the potential variability that could arise from the reproducibility of the tumor volume delineation step. There is indeed a large variability in the reproducibility results observed depending on the segmentation algorithm used. It has been demonstrated that threshold-based delineation may lead to poorly reproducible delineated MATV on double baseline scans (12,13). On the other hand, the use of more sophisticated and robust segmentation algorithms (such as FLAB) has been demonstrated to lead to satisfactory results with similar reproducibility as SUV_{max} ($\pm 30\%$) (13). This delineation method was therefore used in this study in order to minimize the impact of MATV delineation to the textural features reproducibility.

The parameters extracted from the intensity histogram characterize the distribution of the voxel intensities without taking into consideration spatial relationships between the voxels. For this reason, the features extracted from the histogram can be denoted as global. The maximum intensity of the histogram, corresponding to the SUV_{max} , had the best reproducibility along with kurtosis and mean SUV with a SD of the mean percentage difference of 19.5%, 18% and 21.2% with an ICC of 0.94, 0.80 and 0.92 respectively. These reproducibility results are similar to those reported on previous reproducibility studies concerning the SUVs measurements. The reproducibility for the other tumor global features, namely the minimum intensity, standard deviation and skewness, was worse with LRL and URL at -54% to 58%, which may compromise their potential for clinical use in order to characterize tumor response or progression.

The local heterogeneity features derived from co-occurrence matrices provide far more complex information than the intensity histogram as they are focusing on the relationship between voxels and their neighbors at a local scale. Despite this characteristic of being very specific and local parameters, some of these features (entropy, local homogeneity) exhibited even better reproducibility than the SUV_{max} . These tumor local heterogeneity features were previously identified amongst other tumor heterogeneity characteristics as being capable of classifying esophageal cancer patients with high specificity and sensitivity regarding response to combined radiochemotherapy. On the other hand, other local heterogeneity features such as contrast, 2nd angular moment or correlation were characterized by larger reproducibility limits between -40% and 63% ($ICC \geq 0.94$). Finally most of the local heterogeneity parameters were found to be robust versus changes in the discretization value.

Regarding regional heterogeneity features, several parameters (SAE, LAE, LIE, LISAE, LILAE, HILAE and ZP) were found to be sensitive to the choice of the discretization value. Some of them (particularly SAE, LIE and LISAE) were also found to have

poor reproducibility. All of these parameters are focusing on the smaller homogenous and lower intensity regions, which on the one hand are expected to be less reproducible and on the other hand not of the highest interest in terms of characterizing regional tumor FDG uptake heterogeneities. Other regional heterogeneity parameters such as the features characterizing large homogeneous and high intensity tumor regions (LAE, HIE, HILAE) may be more interesting for predicting response to therapy. The high intensity areas, corresponding to high radiotracer uptake regions, are associated to the more aggressive tumor parts. On the other hand, the large homogeneous areas represent more robust tumor characteristics since they are less likely to result from statistical noise or partial volume effects. Among these regional heterogeneity parameters, only the high intensity regions feature exhibit a reproducibility similar to the SUV_{max} (LRL -36% to URL +44%, ICC 0.82), and therefore sufficient to be considered as a parameter of interest for characterizing patient response.

Finally, the parameters corresponding to the variability in the size or intensity (SZV and IV respectively) of the homogeneous areas are also good indicators of the regional tumor heterogeneity having already shown potential for patient differentiation in terms of response to therapy. These parameters highlight the repartition of the intensity values or region sizes within the tumor (high tumor heterogeneity corresponding to high variability of the radiotracer distribution, corresponding in turn to high intensity variability). A good reproducibility with a SD of the mean percentage difference of 24% and an ICC of 0.97 (compared to 19.5% for the SUV_{max}) was measured for these regional heterogeneity features.

Our study suggests that a careful selection of the parameters to quantify local and regional heterogeneity may provide both a complete and reproducible characterization of the tracer uptake spatial heterogeneity within tumors in FDG PET images. It should be emphasized that these parameters exhibiting the highest reproducibility in this study were also the ones that were found to be significant predictors of patient response in a previous study (local homogeneity and entropy, intensity variability and size-zone variability) (8).

One of the limitations of the current study is the small sample of patients, which is however of the same size and in line with previously published reproducibility studies (9-11). On the other hand, although our reproducibility results were established on FDG PET images of esophageal cancer lesions, these lesions displayed a large range of sizes and tracer uptake heterogeneity patterns. These results obviously require confirmation for other cancer models and/or radiotracers. Partial volume effects (PVE) were not specifically investigated in this work, although since tumors were all larger than 10cm³ and in the same body region, PVE is expected to have a low impact on an inter-patient basis for this dataset as far as the reproducibility evaluation is concerned. On the other hand, PVE correction can be expected to have a potentially more important role on the absolute quantification of the heterogeneity parameters, and therefore the impact of partial volume effects correction within this context will be the focus of further investigations.

Finally, in this study we assumed that a satisfactory reproducibility range for textural features could be considered as $\pm 30\text{-}40\%$ (SD of 15-20%) upper and lower limits.

This was chosen accordingly to what was previously defined as reproducibility limits for the use of SUV and tumor metabolic volume measurements. This means that in order to be used for response monitoring purposes, a given parameter has to exhibit higher changes during treatment than its reproducibility range observed in double baseline scans. However, no study has yet to investigate the evolution of textural features on sequential PET scans and the correlation of these changes with therapy response. Such a study will provide an estimation of the range of changes for these parameters between a pre- and post- or early into treatment scans. This range of values, in comparison with the reproducibility limits of the same parameters as established in the present study, would allow evaluating the potential of using these heterogeneity measures within the context of assessing response to therapy with serial FDG PET scans.

CONCLUSION

The physiological reproducibility varied significantly among the various tumor heterogeneity features under investigation, only a few of them being identified as reproducible. Based on our results, heterogeneity parameters that should be preferentially considered for tumor heterogeneity characterization since they are the most reproducible include entropy, homogeneity and dissimilarity for local characterization, and variability in the size and intensity of homogeneous tumor areas for regional characterization.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by a grant from the Ligue Contre le Cancer (Finistère and Côtes d'Armor Committees), and the IFR148-ScInBioS. One of us (Florent Tixier) is supported by a fellowship from the French Ministry of Education and Research.

REFERENCES

1. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST : evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. J Nucl Med. 2009 ; 50(suppl 1) :122S-150S.
2. Cazaentre T, Morschhauser F, Vermandel M et al. Pre-therapy 18F PET quantitative parameters help in predicting the response to radioimmunotherapy in non-Hodgkin lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 ;37 :494-504.
3. Rizk NP, Tang L, Adusumilli PS, et al. Predictive value of initial PET SUVmax in patients with locally advanced esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinoma. J Thoracic Oncol. 2009 ;4 :875-879.
4. Leibold T, Akhurst TJ, Chessin DB, et al. Evaluation of (18)F-FDG-PET for early detection of suboptimal response of rectal cancer to preoperative chemoradiotherapy :

a prospective analysis. *Ann Surg Oncol*. 2011 ;18 :2783-2789.

5. Shamim SA, Kumar R, Shandal V, et al. FDG PET/CT evaluation of treatment response in patients with recurrent colorectal cancer. *Clin Nucl Med*. 2011 ;36 :11-16.

6. Hatt M, Visvikis D, Albarghach NM, et al. Prognostic value of 18F-FDG PET image-based parameters in oesophageal cancer and Impact of tumour delineation methodology *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 ;38 :1191-1202.

7. El Naqa I, Grigsby P, Apte A, et al. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. *Pattern Recognit*. 2009 ;42 :1162-1171.

8. Tixier F, Cheze-Le-Rest C, Hatt M, et al. Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline 18F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med*. 2011 ;52 :369-378.

9. Weber WA, Ziegler SI, Thodtmann R, Hanauske AR, Schwaiger M. Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG PET. *J Nucl Med*. 1999 ;40 :1771-1777.

10. Nahmias C, Wahl LM. Reproducibility of standardized uptake value measurement determined by 18F-FDG PET in malignant tumors. *J Nucl Med*. 2008 ;49 :1804-1808.

11. Paquet N, Albert A, Foidart J, Hustinx R. Within patient variability of FDG standardized uptake values in normal tissues. *J Nucl Med*. 2004 ;45 :784-788.

12. Frings V, de Langen AJ, Smit EF, et al. Repeatability of metabolically active volume measurements with 18F-FDG and 18F-FLT PET in non-small cell lung cancer. *J Nucl Med*. 2010 ;51 :1870-1877.

13. Hatt M, Cheze-Le Rest C, Aboagye EO, et al., Reproducibility of 18F-FDG and 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine PET tumor volume measurements. *J Nucl Med*. 2010 ;51 :1368-1376.

14. Galavis PE, Hollensen C, Jallow N, Paliwal B, Jeraj R. Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters. *Acta Oncol*. 2010 ;49 :1012-1016.

15. Browne J, de Pierro AB. A row-action alternative to the EM algorithm for maximizing likelihood in emission tomography. *IEEE Trans Med Imaging*. 1996 ; 15 :687-699.

16. Hatt M, Cheze le Rest C, Turzo A, Roux C, Visvikis D. A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. *IEEE Trans Med Imaging*. 2009 ; 28(6) :881-893.

17. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural features for image classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern*. 1973 ;3 :610-621.

18. Thibault G, Fertil B, Navarro C, Pereira S. Texture indexes and gray level size zone matrix : application to cell nuclei classification. *Pattern Recognition Inf Process*. 2009 ;140-145.

19. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986 ; 327 :307-310.

20. Basu S, Kwee TC, Gatenby R, et al. Evolving role of molecular imaging with PET in detecting and characterizing heterogeneity of cancer tissue at the primary and

metastatic sites, a plausible explanation for failed attempts to cure malignant disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 ; 38 :987-991.

21. Rajendran JG, Schwartz DL, O'Sullivan J, et al. Tumour hypoxia imaging with ¹⁸F fluoromisonidazole positron emission tomography in head and neck cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 ; 12 :5435–5441.

22. Kunkel M, Reichert TE, Benz P, et al. Overexpression of Glut-1 and increased glucose metabolism in tumours are associated with a poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2003 ; 97 :1015–1024.

4.2.2 Discussion

Les résultats obtenus dans cet article ont tout d'abord permis de confirmer la reproductibilité du SUV_{max} déjà évaluée dans d'autres études[147, 148, 91]. Nous avons également pu montrer dans cet article que les paramètres de texture extraits de la matrice de cooccurrence et reflétant l'hétérogénéité locale de la tumeur ne sont pas dépendants de la valeur de discrétisation utilisée. La reproductibilité trouvée pour la plupart de ces paramètres est du même ordre que celle du SUV_{max} .

A l'inverse, certaines des mesures obtenues par les matrices de zones d'intensités similaires se sont montrées très sensibles à la valeur de discrétisation. La reproductibilité de ces paramètres est également très variable. L'écart type du pourcentage de différences entre les deux mesures était de 17% pour le ZP et de 68% pour le LISAE. Cependant la faible reproductibilité de certains paramètres était attendue. En effet on avait émis l'hypothèse que des paramètres comme LISAE étaient susceptibles de quantifier plutôt le bruit de l'image que l'hétérogénéité du traceur (voir partie 3.3.2.1 et figure 3.8).

Cette étude a donc permis de confirmer cette hypothèse émise sur les paramètres extraits des matrices de zones d'intensité similaire et d'identifier les paramètres les plus reproductibles, à savoir l'entropie, homogénéité et la dissemblance extraits des matrices de cooccurrences ainsi que le ZP, IV, et SZV extraits des matrices de zones d'intensité similaire.

Fin 2012, une autre étude s'est intéressée à la reproductibilité des paramètres de texture sur du TEP avec du ^{18}F -FLT dans une cohorte de 11 patientes atteintes de cancer du sein. La reproductibilité des mesures déterminée dans cet article est plus faible que celle trouvée dans notre étude mais les résultats restent concordants[149].

4.3 Impact de la correction de volume partiel et des algorithmes de segmentation sur les paramètres d'hétérogénéité

4.3.1 Introduction

Comme nous l'avons vu dans la partie 2.3.5.2, la faible résolution spatiale de l'imagerie TEP a pour conséquence l'apparition d'effets de volume partiel entraînant notamment l'apparition de transitions floues entre des structures adjacentes (exemple : tissu normal-tissu tumoral). Il nous a donc semblé intéressant, dans cette thèse, d'évaluer cet effet sur les paramètres d'hétérogénéité.

De plus, l'utilisation d'algorithmes de segmentations différents peut mener à des résultats de définition de volume tumoral à caractériser très différents. Il est donc pertinent d'évaluer l'impact de la méthode de segmentation sur la variabilité des paramètres d'hétérogénéité car l'inclusion de voxels affectés par les effets de volume partiels est susceptible d'en biaiser la quantification.

Nous avons donc mené une étude sur 50 patients atteints de tumeurs œsophagiennes ayant eu un examen TEP au FDG avant traitement afin d'évaluer :

1. l'impact de la méthode de segmentation,
2. l'impact de la correction des effets de volume partiel,
3. l'impact de ces deux points précédents sur la prédiction de la réponse thérapeutique par ces paramètres.

Cette étude soumise en 2013 au JNM est jointe à cette thèse (voir page suivante).

Robustness of intra-tumor ^{18}F -FDG PET uptake heterogeneity quantification for therapy response prediction in esophageal carcinoma

Mathieu Hatt^{1*}, Florent Tixier^{1*}, Catherine Cheze Le Rest², Dimitris Visvikis¹

¹INSERM, UMR 1101, LaTIM, CHRU Morvan, Brest, France

³ Department of Nuclear Medicine, CHU Milétrie, Poitiers, France

* first two authors contributed equally to this work

Corresponding author : Hatt Mathieu

LaTIM, INSERM UMR 1101

29609 Brest Cedex, France

Tel : +33 (0)298-018-111

Fax : +33 (0)298-018-124

Email : hatt@univ-brest.fr

Short running title : Robustness of FDG PET tumor heterogeneity quantification

ABSTRACT

Intra-tumor uptake heterogeneity in PET for response to therapy has been investigated in several studies and the use of textural features to quantify heterogeneity has shown promising results. However, there has been no study regarding the potential impact of pre-processing steps on the resulting quantification and its predictive value. The goal of this work was to assess the robustness of PET heterogeneity parameters obtained through textural features with respect to the delineation of functional volumes and partial volume effects (PVE) correction (PVC). **Methods :** Fifty patients with esophageal cancer were retrospectively analyzed. PVC of each FDG PET image was performed using iterative deconvolution including wavelet-based denoising. Functional tumor volumes were determined using fixed (FT) and adaptive thresholding (AT), and the fuzzy locally adaptive Bayesian (FLAB) algorithm. From the resulting delineations, heterogeneity was quantified using local and regional textural features, selected for their previously demonstrated physiological reproducibility, as well as a global measurement based on cumulative histogram analysis (CH_{AUC}). Differences in the absolute quantification values of the image derived parameters considered were assessed using Bland-Altman analysis. The impact on their predictive value for the identification of patient non-responders was assessed by comparing areas under the receiver operating characteristic curves. **Results :** Heterogeneity parameters were more dependent on functional volume delineation than PVC, with the exception of CH_{AUC} . The parameters most sensitive to delineation and PVC were among the regional ones (intensity variability and size zone variability), whereas local parameters such as entropy and homogeneity, as well as CH_{AUC} were the most robust. Despite the large differences in absolute values obtained from different tumor delineation methods or after PVC, these differences did not necessarily translate into a significant impact on their predictive value, except for high intensity emphasis and CH_{AUC} whose predictive value was significantly improved after PVC. **Conclusion :** Parameters such as entropy, homogeneity, dissimilarity (for local heterogeneity characterization) or zone percentage (for regional characterization) should be privileged. This selection is based on a demonstrated high differentiation power in terms of predicting response, as well as a significant robustness with respect to the functional tumor delineation method used and PET image partial volume effects.

Keyword : ^{18}F FDG-PET/CT, heterogeneity, textural features, tumor delineation, partial volume effects correction, response to therapy prediction.

INTRODUCTION

^{18}F -FDG Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) has been established as a powerful imaging technique mainly for diagnostic oncology applications(1). On the other hand, it has been also increasingly considered for therapy applications, delineating gross tumor volumes in external radiotherapy treatment planning(2) and/or in monitoring response to therapy(3). Within the specific context of response to therapy prediction or assessment, PET image derived indices such as metabolically active tumor volumes (MATV), mean standardized uptake values (SUV_{mean}) and derived total lesion glycolysis (TLG, equal to $\text{MATV} \times \text{SUV}_{\text{mean}}$) have been shown to provide a more accurate assessment of tumor burden with potentially higher predictive and prognostic value compared to standard maximum or peak SUV measurements (SUV_{max} , SUV_{peak}) for a variety of cancer models including lung(4), esophagus(5), head and neck(6), rectum (7), breast(8), pleural mesothelioma(9) and non-Hodgkin lymphomas(10).

More recently, intra-tumor uptake heterogeneity has been identified as a potential source of treatment failure(11) and its characterization through ^{18}F -FDG PET imaging is currently generating a substantial amount of interest(12-15). Such intra-tumor uptake heterogeneity characterization provides additional and complementary PET image derived quantitative indices with potential value as already demonstrated in predicting therapy response or as prognostic factors in several cancers including lung (16), sarcoma (17), esophageal (18, 19) and rectal cancer(20). A variety of methodologies have been proposed in order to assess intra-tumor uptake heterogeneity, including, although not restricted to, visual assessment(21), SUV coefficient of variation (SUV_{cov})(20), area under the curve of the cumulative histogram (CH_{AUC})(22) and textural features (TF) analysis(18).

TF analysis can potentially provide the most versatile and largest range of indices that may be used to characterize uptake heterogeneity either locally (at the scale of the voxel and its neighbors) or regionally (at the scale of groups of voxels or larger areas) within the delineated tumor volume. However, recent studies have shown that only a limited number of these TF derived indices are robust with respect to the clinical range of image reconstruction algorithms and acquisitions protocols(23), and reproducible with respect to physiological variability assessed on double baseline FDG PET scans(24). Within the same context it has also been hypothesized that heterogeneity quantification could be dependent on the necessary functional tumor volume delineation method used, as well as compromised by the low PET image spatial resolution and associated partial volume effects (PVE) (18, 22).

This study was therefore designed to assess the robustness of tumor FDG heterogeneity calculations based on TF analysis in terms of (i). absolute quantitative values and (ii). associated predictive value for therapy response assessment following concomitant radiochemotherapy in locally advanced esophageal cancer patients (LAEC). The influence of both the tumor delineation methodology and the partial volume effects was considered in this study, given their significant role in the process of determining tumor heterogeneity PET image derived indices.

MATERIALS AND METHODS

Patients

Fifty consecutive patients with confirmed LAEC treated with exclusive concomitant radiochemotherapy treatment between 2004 and 2008 were retrospectively included in this study. All patients underwent an ^{18}F -FDG PET scan before initiating treatment as part of the staging procedure, and were subsequently treated with three courses of 5-fluorouracil/cisplatin and a median radiation dose of 60 Gy given in 180cGy daily fractions delivered once daily, 5 days a week for 6–7 weeks. The analysis was carried out after an approval by the Institutional Ethics Review Board. Complete patients characteristics are provided in table 4.5.

^{18}F FDG-PET/CT Imaging

Patients fasted for at least 6 hours before injection of 5MBq/kg of ^{18}F FDG, administered 60 minutes before data acquisition on a Philips GEMINI PET/CT scanner (Philips Medical Systems, Cleveland, OH, USA). CT data were acquired first (120kV and 100mAs, no contrast-enhancement). 3D PET data were acquired with 2min per bed position, and images were reconstructed using CT based attenuation correction and a 3D row-action maximum likelihood algorithm (RAMLA) using previously optimized protocol (2 iterations, relaxation parameter of 0.05, 5 mm3-D Gaussian post-filtering, $4\times 4\times 4$ mm3 voxels grid sampling) (25).

Response evaluation

Response to therapy was evaluated one month after completion of treatment using CT imaging and endoscopy based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)(26)with patients classified as non-responders including stable and progressive disease, or responders, including partial responders (PR) and complete responders (CR). In cases of PR or CR, patients also underwent fibroscopy. CR was confirmed by the absence of visible disease in the endoscopy and no viable tumor on biopsy. PR was confirmed by macroscopic residual ($>10\%$ viable) on biopsy. No discordance was observed between pathological, whenever available, and CT evaluation.

^{18}F FDG-PET image analysis

TABLE 4.5 – Patients characteristics

Parameter	Number of patients (%)
<i>Gender</i>	
Male	45(90)
Female	5(10)
<i>Age</i>	
Range	45-84
Median	69
<i>Site</i>	
Upper esophagus	13(26)
Middle esophagus	20(40)
Lower esophagus	17(34)
<i>Histology type</i>	
Adenocarcinoma	14(28)
Squamous cell carcinoma	36(72)
<i>Histology differentiation</i>	
Well differentiated	14(28)
Moderately differentiated	12(24)
Poorly differentiated	5(10)
Unknown	19(38)
<i>TNM Stage</i>	
T1	7(14)
T2	8(16)
T3	24(48)
T4	11(22)
N0	20(40)
N1	30(60)
M0	34(68)
M1	16(32)
<i>AJCC Stage</i>	
I	4(8)
IIA	8(16)
IIB	6(12)
III	16(32)
IVA	16(32)

Intra-tumor heterogeneity parameters

On the one hand, intra-tumor uptake heterogeneity was quantified considering only those indices that have been previously shown as robust considering image reconstruction and acquisition variability (23), and physiological reproducibility based on double baseline FDG PET acquisitions(24). Figure 4.5 illustrates the two types of heterogeneity parameters under consideration. These included local heterogeneity characterization parameters at the voxel level with entropy, homogeneity and dissimilarity. Regional heterogeneity parameters based at the level of groups of voxels as well as areas of various sizes and intensities, included intensity variability (IV), size-zone variability (SZV), zone percentage (ZP) and high intensity emphasis (HIE)(24).

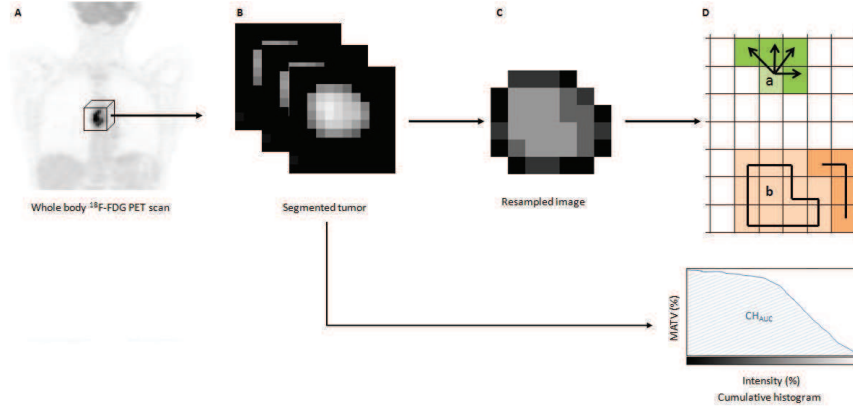


FIGURE 4.5 – After delineation, MATV is resampled (here using a limited number of values for illustration) and then extraction of local (a) and regional (b) heterogeneity parameters is performed. Local parameters are obtained by analysis of voxels along a direction (a) and areas of voxels sharing similar intensity (b). CHAUC is also extracted from the delineated MATV.

On the other hand, these same parameters were also in the past shown to provide significant predictive value in identifying non-responders to radiochemotherapy in esophageal cancer patients(18). The area under the curve of the cumulative SUV-volume histogram (CH_{AUC}) was included as an alternative global heterogeneity measure not previously evaluated for reproducibility and robustness. CH_{AUC} quantifies percentage of total tumor volume above percentage threshold of SUV_{max} , a higher AUC representing a more homogeneous uptake(22).

Other global parameters such as skewness, variance, kurtosis or SUV_{COV} were excluded considering their previously demonstrated poor physiological reproducibility (24). Finally, other standard parameters not describing heterogeneity, such as SUV_{mean} and MATV were also included in this study for comparison purposes.

Delineation approaches and PVE correction

The heterogeneity parameters are extracted from functional tumor volumes delineated on the PET images. In order to investigate the dependency of heterogeneity quantification on tumor delineation, each esophageal lesion was delineated on the baseline PET images using three different methods : a fixed threshold at 42% of the SUV_{max} (T_{42})(27), an adaptive threshold (AT) taking into account the background uptake determined through a ROI in the mediastinum (28), and the Fuzzy Locally Adaptive Bayesian (FLAB) algorithm(29). The FLAB approach allows automatic tumor delineation by computing a probability of belonging to a given “class” (e.g. tumor or background) for each voxel within a 3D ROI containing the tumor and its surrounding background. This probability is calculated by taking into account the voxel’s intensity with respect to the statistical distributions (characterized by their mean and variance) of the voxels in the various regions of the image, as well as its spatial correlation with neighboring voxels in 3D. This approach has been previously validated on simulated and clinical datasets showing high combined accuracy, robustness and reproducibility, for the delineation of both homogeneous and heterogeneous MATVs(30-32).

In order to investigate the dependency of heterogeneity quantification on PVE, all PET images were corrected for PVE using a voxel-based iterative deconvolution approach including wavelet-based denoising previously validated for PET imaging(33). MATVs were subsequently delineated on the deconvolved PET images using FLAB and all image derived parameters considered (see section intra-tumor heterogeneity parameters above) were extracted. The entire analysis workflow is illustrated on an example in figure 4.6.

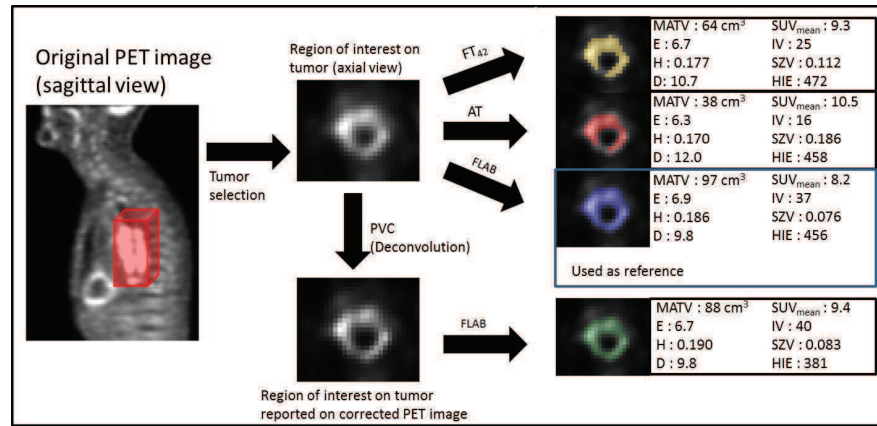


FIGURE 4.6 – Workflow for the comparison of measurements depending on delineation method and partial volume effects correction.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using Medcalctm (MedCalc Software, Belgium).

Correlation between parameters under investigation was assessed using Pearson's correlation coefficients applied to parameters derived from FLAB delineations on the non-corrected PET images. Considering the parameters' values obtained with the FLAB delineation on the original non-PVE corrected PET images as reference, the variability of each PET image derived parameter with respect to either those derived using the two alternative delineation techniques considered, or derived from the corresponding PVE corrected images, was assessed using Bland-Altman analysis. This analysis provided mean and standard deviation (SD) of differences relative to the mean of the two measurements, as well as the respective 95% confidence intervals. Associated upper and lower reproducibility limits (URL and LRL respectively) defining the range of changes were calculated as mean ± 1.96 times the standard deviation of the differences.

For each of the image derived parameters considered, their predictive value with respect to identifying different categories of patient responders was assessed using receiver operating characteristics (ROC) analysis. The area under the curve (AUC) was considered as a figure of merit to quantify the predictive value of each PET image derived index. In order to assess whether or not this predictive value was dependent on the tumor delineation approach used or the partial volume effects, differences between AUCs were assessed using Delong et al (34) methodology, assuming a statistically significant difference with $p < 0.05$.

RESULTS

Correlation between parameters

Parameters under investigation exhibited different levels of cross correlation (table 4.6). The highest correlations were observed between MATV and intensity variability ($r = -0.97$), MATV and entropy ($r = 0.82$), as well as between HIE and CHAUC ($r = -0.97$), homogeneity and dissimilarity ($r = -0.93$), entropy and ZP ($r = -0.90$). Some other parameters were moderately correlated ($r = 0.5$ and 0.8) whereas others were not at all correlated, for instance MATV and SZV, HIE or CHAUC ($r = -0.16$, -0.22 and 0.07 respectively).

Impact of tumor delineation method

Using T_{42} and AT led to substantially different functional volumes than using FLAB, with $\approx 7 \pm 50\%$ and $\approx 18 \pm 49\%$ differences respectively (table 4.7). The associated upper and lower reproducibility limits were very high (≈ 75 - 100%), highlighting the fact that different delineation techniques led for some patients to highly different functional volumes.

Several heterogeneity parameters derived from these largely different volumes were relatively independent on these differences. Such parameters included CH_{AUC} , entropy,

TABLE 4.6 – Correlations (Pearson coefficients) between parameters derived from FLAB delineations on non-corrected PET images.

Parameter	SUV_{mean}	MATV	Entropy	Homogeneity	Dissimilarity	IV	SZV	ZP	HIE	CH_{AUC}
SUV_{mean}	1.00	0,2	0,3	-0,1	-0,02	0,08	0,09	-0,4	0,4	-0,5
MATV		1.00	0,82	0,69	-0,77	0,97	-0,16	-0,7	-0,22	0,07
Entropy			1.00	0,6	-0,8	0,77	-0,25	-0,9	-0,08	-0,07
Homogeneity				1.00	-0,93	0,8	-0,36	-0,42	-0,67	0,59
Dissimilarity					1.00	-0,83	0,41	0,6	0,58	-0,45
Intensity variability (IV)						1.00	-0,25	-0,62	-0,41	0,28
Size-zone variability (SZV)							1.00	0,24	0,43	-0,32
Zone percentage (ZP)								1.00	-0,18	0,32
High intensity emphasis (HIE)									1.00	-0,97
Area under the curve of the cumulative histogram (CH_{AUC})										1.00

TABLE 4.7 – Bland-Altman analysis for differences between parameters derived from volumes delineated with fixed (T_{42}) or adaptive (AT) thresholding, with respect to those derived from volumes delineated with FLAB.

Parameter		mean±SD (%)	T ₄₂ LRL(%)	URL (%)	mean±SD (%)	AT LRL (%)	URL (%)	
Standard	SUV _{mean}	-1±20.7	-41.5	39.6	5.2±21.1	-36.2	46.7	
	MATV	7.1±52	-94.9	109.1	-18.4±49.4	-115.1	78.3	
Heterogeneity quantification	Local	Entropy	1.5±9.4	-16.9	19.9	-4.3±12.6	-28.9	20.3
		Homogeneity	4.7±22.1	-38.7	48	-3.7±19.9	-42.8	35.4
		Dissimilarity	-5.3±28	-60.1	49.5	4.9±22.6	-39.3	49.1
	Regional	Intensity variability (IV)	7±50.1	-91.1	105.1	-16.2±47	-108.4	76
		Size-zone variability (SZV)	-6.5±48.9	-102.3	89.4	17.8±46.9	-74.2	109.8
		Zone percentage (ZP)	-2.4±20.4	-42.3	37.5	5.3±14.1	-22.4	32.9
		High intensity emphasis (HIE)	-4.6±19.8	-43.5	34.3	3.7±24.7	-44.6	52.1
	Global	Area under the curve of the cumulative histogram (CH _{AUC})	1.2±4.1	-6.8	9.2	-1.1±6	-12.8	10.6

homogeneity, ZP and HIE with mean differences around 2% to -5% associated with a SD of $\pm 4\%$ to $\pm 25\%$ and upper and lower reproducibility limits from $[-7\%, +9\%]$ for CH_{AUC} to $[-39\%, +48\%]$ for homogeneity. By comparison, SUV_{mean} was equally dependent on the tumor delineation approach, with mean differences of about -1% to 5% and associated SD of $\pm 21\%$. On the contrary, heterogeneity parameters such as IV, dissimilarity and SZV were the most sensitive to the delineated functional volume, resulting in mean differences of between 18% and -16% associated with a SD of $\pm 20\%$ to $\pm 50\%$ and higher upper and lower limits of 50-100%.

Impact of partial volume effects

Considering the FLAB delineation on the original non-corrected PET images as reference, the functional volume delineations on the PVC images led to relatively smaller volumes (mean differences of -14%) (table 4.8). Extracted heterogeneity parameters were overall less dependent on PVE corrections than they were on tumor delineation, most of the parameters exhibiting mean differences $< 10 \pm 15\%$, with the exception of IV, SZV and HIE. Similarly, upper and lower reproducibility limits were smaller than the corresponding values associated with the use of different tumor delineation methods, with the exception of SZV. The observed hierarchy in terms of dependence on either tumor delineation or PVE was also almost similar; the least sensitive parameters being the global and local heterogeneity characterization indices (CH_{AUC} , entropy, homogeneity, dissimilarity) and a single regional heterogeneity parameter (ZP). The remaining regional heterogeneity parameters (IV, HIE, and SZV) were the most sensitive (URL and LRL of $\approx \pm 95\%$). The impact on standard parameters such as MATV (upper and lower limits of about $\pm 20\text{-}30\%$) was similar to that of some heterogeneity parameters (HIE and IV).

Impact on predictive value of baseline PET images

According to RECIST there were 14 non-responders and 36 responders (24 partial and 12 complete responders). Only results regarding the identification of non-responders vs. complete and partial responders are presented for readability purposes (table 4.9), as similar results were observed for the identification of complete responders vs. partial and non-responders.

All parameters under investigation when derived from FLAB delineated tumor volumes on the original baseline PET images (the chosen reference in this study) demonstrated high predictive value with AUC from 0.80 to 0.90, except for SUV_{mean} , SZV, HIE and CH_{AUC} (AUC of 0.60-0.72). This predictive value was mostly independent of the delineation method, although in absolute terms it was systematically higher when parameters were derived using FLAB delineated tumor volumes compared to the use of threshold-based ones (except for SUV_{mean}), or the use of PVE corrected images. The

TABLE 4.8 – Bland Altman analysis for differences between parameters derived from PVE corrected images with respect to original images.

		Parameter	mean \pm SD (%)	PVC LRL (%)	URL (%)
Heterogeneity quantification	Standard	SUVmean	16.9 \pm 8.7	-0.2	34
		MATV	-14.4 \pm 19.2	-32.0	23.2
	Local	Entropy	-4.6 \pm 5.3	-15.0	5.7
		Homogeneity	4.2 \pm 10.9	-17.1	25.5
		Dissimilarity	-3.2 \pm 11.4	-25.5	19.1
	Regional	Intensity variability (IV)	0.2 \pm 19.9	-38.8	39.2
		Size-zone variability (SZV)	3.3 \pm 47.9	-90.7	97.3
		Zone percentage (ZP)	10.3 \pm 11.6	-12.5	33
		High intensity emphasis (HIE)	-20.6 \pm 18.8	-57.5	16.3
	Global	Area under the curve of the cumulative histogram (CHAUC)	5 \pm 5.6	-5.9	15.9

TABLE 4.9 – Predictive value, measured as area under the ROC curve (AUC), regarding the identification of non-responders for each parameter derived from volumes delineated with fixed (T42) or adaptive (AT) thresholding, FLAB, and FLAB on images corrected for PVE (FLAB PVC).

		Parameter	mean \pm SD (%)	PVC LRL (%)	URL (%)
Heterogeneity quantification	Standard	SUV _{mean}	16.9 \pm 8.7	-0.2	34
		MATV	-14.4 \pm 19.2	-32.0	23.2
	Local	Entropy	-4.6 \pm 5.3	-15.0	5.7
		Homogeneity	4.2 \pm 10.9	-17.1	25.5
		Dissimilarity	-3.2 \pm 11.4	-25.5	19.1
	Regional	Intensity variability (IV)	0.2 \pm 19.9	-38.8	39.2
		Size-zone variability (SZV)	3.3 \pm 47.9	-90.7	97.3
		Zone percentage (ZP)	10.3 \pm 11.6	-12.5	33
		High intensity emphasis (HIE)	-20.6 \pm 18.8	-57.5	16.3
	Global	Area under the curve of the cumulative histogram (CH _{AUC})	5 \pm 5.6	-5.9	15.9

only statistically significant differences regarding the delineation method were found for homogeneity and dissimilarity indices. More specifically, FLAB MATV derived homogeneity and dissimilarity measures resulted in AUCs of 0.86 and 0.85 respectively, whereas T_{42} MATV derived homogeneity and dissimilarity measures resulted in statistically significantly lower AUC of 0.74 ($p < 0.05$). In the case of PVE correction, only two heterogeneity parameters were significantly affected, with statistically significant improvements of the AUCs for CH_{AUC} and HIE from 0.60 and 0.65 to 0.77 and 0.83 respectively ($p < 0.04$).

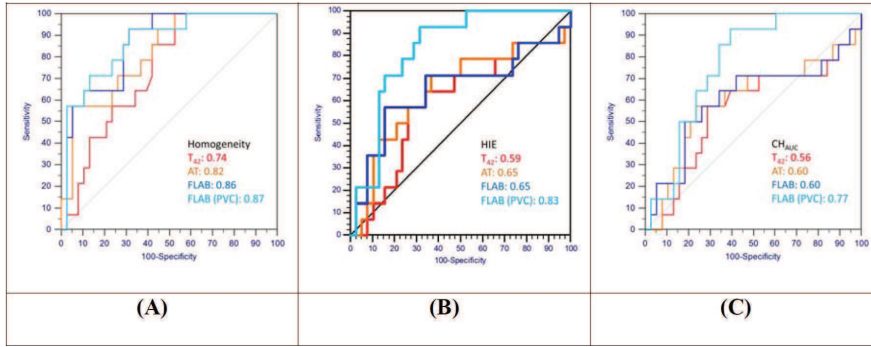


FIGURE 4.7 – Examples of ROC curves for the identification of non-responders obtained using the three delineation techniques (T_{42} , AT, FLAB) and the PVC image (FLAB PVC), for (A) homogeneity, (B) SZV and (C) CH_{AUC} .

DISCUSSION

There is currently increasing interest in the use of new image derived indices and more particularly in those parameters which allow quantification of intra-tumor activity distribution heterogeneity. Our work brings new results concerning the robustness of such PET image derived indices with respect to the inherent low PET image resolution and the determination of functional tumor volumes within which the heterogeneity analysis is performed. The results are complementary to the previously established robustness evaluations with respect to reconstruction parameters (23), and physiological reproducibility on double baseline scans (24). Such characterization in terms of robustness and reproducibility for these new indices to all these factors is a requirement in order to reliably propose their use and assess their potential impact in clinical research trials. The current study is the first to our knowledge, to investigate the dependence of several intra-tumor uptake heterogeneity quantification parameters on functional tumor volume delineation techniques and partial volume effects correction. Within this context, we assessed the potential impact of such factors on the predictive value of these PET image derived parameters in terms of response classification for esophageal carcinoma patients undergoing concomitant chemoradiotherapy.

Among all considered tumor volume derived parameters, MATV was found to be the most sensitive parameter to the tumor delineation method used (about $\pm 75\text{-}115\%$ reproducibility limits). As already demonstrated in previous studies(5, 32), AT and T_{42} led to smaller volumes than FLAB for larger, more heterogeneous uptakes (see figure 4.6 for an example), whereas much larger volumes were obtained for small, low uptake contrast lesions. As a consequence, FLAB delineations of large and heterogeneous tumors included more variability in voxel intensities than threshold-based methods which incorporated only high intensity areas. On the contrary for small, low uptake contrast tumors, threshold-based methods overestimated functional volumes by incorporating background voxels, leading to additional voxel intensity variability.

The respective robustness of the intra-tumor PET uptake heterogeneity parameters may be related to the type of heterogeneity information they quantify. For instance, entropy, homogeneity and dissimilarity are local heterogeneity parameters quantifying variations in the intensity between consecutive voxels that are then averaged over the entire volume. This should vary only slightly if one considers smaller or larger overall tumor volumes. These parameters were indeed among the least impacted by the delineation method (upper and lower reproducibility limits between $<\pm 10\%$ to $\pm 50\%$). On the other hand, regional heterogeneity parameters (ZP, HIE, IV, and SZV) quantify relationships between areas (groups of voxels) with different size and intensity. Among these, IV and SZV were found to be very sensitive to delineation (upper and lower limits between $\pm 75\%$ to $\pm 110\%$), whereas ZP and HIE were more robust (upper and lower limits between $\pm 20\%$ to $\pm 50\%$). There are different reasons that can account for the improved robustness of ZP and HIE over IV and SZV. In the case of ZP, the size of the characterized MATV is included in its calculation, normalizing over the differences of tumor volumes associated with different delineation approaches. Since the HIE measurement focuses on high intensity uptake regions, differences between the various MATV delineations is attenuated since all of them include at least the most active parts of the functional tumor volume. On the contrary, the least robust indices such as IV and SZV involve measurements which are neither focusing on high intensity regions nor normalized with respect to the size of the MATV volumes to characterize. Depending on the delineation result, the respective sizes and average intensity of each sub-region might be totally different on underestimated or over-estimated tumor volumes, leading to the low robustness of these two parameters. Finally, the only ‘global’ heterogeneity parameter included in this study (CH_{AUC}) was the least sensitive to MATV delineation, explained by the fact that smaller or larger volume delineations would only lead to changes in the extremity of the cumulative histogram, subsequently not significantly altering the overall area under the histogram used in the determination of the CH_{AUC} .

Overall, heterogeneity characterization parameters that were the least dependent on the tumor delineation were CH_{AUC} , a global estimation of intra-tumor heterogeneity, and entropy, characterizing local changes in consecutive voxels. Although slightly more dependent on the two factors considered, other robust heterogeneity parameters for local and regional intra-tumor heterogeneity characterization include homogeneity as well as ZP and HIE respectively. Consequently these indices should be used to quantify heterogeneity of MATVs delineated using less reliable methods with a small impact

on both their absolute and predictive value within the context of classifying patient response to therapy. Given the current lack of consensus regarding the method of choice for PET image based MATV determination these parameters should be privileged since they are robust with respect to the delineation method employed. On the contrary, the use of the less robust heterogeneity parameters (dissimilarity for local characterization, SZV and IV for regional characterization) should be carefully considered particularly within the context of the MATV delineation method employed.

On the other hand, it is worth noting that despite some high absolute differences between heterogeneity parameters derived from largely different MATVs due to different delineation approaches, only non-statistically significant differences were obtained concerning the associated predictive value of these parameters in terms of response to therapy prediction. This might be explained by the initial large differentiation between patient groups of response for most of the heterogeneity parameters considered in the current esophageal cancer cohort. Clearly, this may not be the case in other cancer models and associated therapy regimes where a more significant impact on the response predictive value of the PET intra-tumor heterogeneity parameters might be observed. Another explanation would be that almost all observed differences occurred in the same direction for most of the patients, leading to the same discrimination between distributions of response.

Regarding the impact of PVE correction, the results were somehow different. Firstly, in absolute terms the impact of the PVE correction on the intra-tumor heterogeneity parameters was smaller compared that of the tumor delineation, with most of the parameters exhibiting lower and upper reproducibility limits of $<\pm 30\%$. Overall, parameters characterizing local heterogeneity at the scale of few voxels (entropy, homogeneity, dissimilarity) within the entire tumor were less sensitive than regional heterogeneity parameters (IV, ZP, SZV and HIE) that exhibited larger differences on the corrected images. This suggests that regional intra-tumor heterogeneity measurements are more sensitive to PVC related intensity changes within the corrected images. Amongst the regional parameters, ZP exhibited the lowest sensitivity to PVC, mainly because this measurement is mostly related to the size of the sub-regions and not their intensity, which is the main aspect modified by PVC. Similarly with the robustness to the tumor delineation approach, the parameters that were least affected by the PVC were the CH_{AUC} and entropy.

Similarly to the delineation approach impact on response to therapy classification, no significant differences were found between the AUC based on the intra-tumor heterogeneity parameters derived from PVE corrected and those from the original images. The only exceptions were CH_{AUC} and HIE for which their original limited predictive value (AUC of 0.60 and 0.65) significantly improved after PVC (AUC of 0.77 and 0.83 respectively) ($p < 0.04$). These results confirm the findings of the study that firstly introduced CH analysis for heterogeneity characterization suggesting that PVC improves the CH_{AUC} curves(22). On the other hand, the difference observed for the HIE parameter can be explained by the focus of this measurement on the high intensity tumor uptake areas that are the most altered by the PVE correction. Finally, this result could be also partly explained by the fact that these two parameters derived from the original baseline

PET images (AUC below 0.7) were amongst the least predictive leaving more potential for improvement, in contrast to the other parameters that were already characterized by AUC values superior to 0.80.

Overall, despite large differences observed on the absolute values of derived heterogeneity parameters depending on the delineation method used and PVE correction, the resulting predictive values in identifying non responders were mostly unchanged, certainly because the different groups of response were characterized by largely different distributions. However, one issue that can be raised from the large observed variability on the absolute values of PET image derived heterogeneity parameters is the need for a rigorous standardization of image pre-processing techniques and associated analysis to allow reliable cut-off values in multi-center studies using these indices. The physiological reproducibility of parameters such as entropy, homogeneity, dissimilarity or zone percentage providing quantification of local and regional intra-tumor uptake heterogeneity has been previously demonstrated. The present study has further highlighted the robustness of these parameters within the context of response to therapy studies, especially those involving multi-center analysis, showing that their predictive value is on the one hand not affected by partial volume effects while on the other is relatively independent on the method used to delineate the functional tumor volumes to be analyzed.

CONCLUSIONS

In this study, the robustness of PET image derived intra-tumor heterogeneity uptake parameters with respect to the functional tumor volume where the analysis is performed and the PET image partial volume effects was investigated. Although differences in the absolute values of these parameters were obtained using different tumor delineation methods or after PVE correction, these differences did not always translate into a significant impact on their predictive value for the identification of patient non-responders in an esophageal cancer patient population undergoing concomitant chemoradiotherapy. On the other hand, some parameters demonstrated superior robustness, although for some of them, such as for instance the global heterogeneity parameter CH_{AUC} , these small differences did result in significant changes in the associated predictive value. In conclusion, parameters such as entropy and homogeneity or zone percentage for local or regional heterogeneity characterization respectively should be preferred, as they provide both a high differentiation power in terms of patient response prediction, and are robust with respect to the tumor delineation method and partial volume effects.

Disclosure of Conflicts of Interest : No potential conflicts of interest were disclosed.

REFERENCES

1. Krause BJ, Schwarzenbock S, Souvatzoglou M. FDG PET and PET/CT. Recent Results Cancer Res. 2013 ;187 :351-369.
2. Jarritt PH, Carson KJ, Hounsell AR, Visvikis D. The role of PET/CT scanning in radiotherapy planning. Br J Radiol. 2006 ;79 Spec No 1 :S27-35.
3. Herrmann K, Benz MR, Krause BJ, Pomykala KL, Buck AK, Czernin J. (18)F-FDG-PET/CT in evaluating response to therapy in solid tumors : where we are and where we can go. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2011 ;55 :620-632.
4. Liao S, Penney BC, Wroblewski K, et al. Prognostic value of metabolic tumor burden on 18F-FDG PET in nonsurgical patients with non-small cell lung cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012 ;39 :27-38.
5. Hatt M, Visvikis D, Pradier O, Cheze-le Rest C. Baseline (18)F-FDG PET image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011 ;38 :1595-1606.
6. Deron P, Mertens K, Goethals I, et al. Metabolic tumour volume. Prognostic value in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Nuklearmedizin. 2011 ;50.
7. Melton GB, Lavelly WC, Jacene HA, et al. Efficacy of preoperative combined 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography for assessing primary rectal cancer response to neoadjuvant therapy. J Gastrointest Surg. 2007 ;11 :961-969 ; discussion 969.
8. Hatt M, Groheux D, Martineau A, et al. Comparison Between 18F-FDG PET Image-Derived Indices for Early Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. J Nucl Med. 2013.
9. Lee HY, Hyun SH, Lee KS, et al. Volume-based parameter of 18)F-FDG PET/CT in malignant pleural mesothelioma : prediction of therapeutic response and prognostic implications. Ann Surg Oncol. 2010 ;17 :2787-2794.
10. Cazaentre T, Morschhauser F, Vermandel M, et al. Pre-therapy 18F-FDG PET quantitative parameters help in predicting the response to radioimmunotherapy in non-Hodgkin lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 ;37 :494-504.
11. Basu S, Kwee TC, Gatenby R, Saboury B, Torigian DA, Alavi A. Evolving role of molecular imaging with PET in detecting and characterizing heterogeneity of cancer tissue at the primary and metastatic sites, a plausible explanation for failed attempts to cure malignant disorders. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011.
12. Visvikis D, Hatt M, Tixier F, Cheze Le Rest C. The age of reason for FDG PET image-derived indices. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012.
13. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics : Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. Eur J Cancer. 2012.
14. Chicklore S, Goh V, Siddique M, Roy A, Marsden PK, Cook GJ. Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 ;40 :133-140.
15. Davnall F, Yip CS, Ljungqvist G, et al. Assessment of tumor heterogeneity : an emerging imaging tool for clinical practice ? Insights Imaging. 2012 ;3 :573-589.
16. Cook GJ, Yip C, Siddique M, et al. Are Pretreatment 18F-FDG PET Tumor Textural Features in Non-Small Cell Lung Cancer Associated with Response and Sur-

vival After Chemoradiotherapy ? J Nucl Med. 2013 ;54 :19-26.

17. O'Sullivan F, Wolsztynski E, O'Sullivan J, Richards T, Conrad E, Eary J. A Statistical Modeling Approach to the Analysis of Spatial Patterns of FDG-PET Uptake in Human Sarcoma. IEEE Trans Med Imaging. 2011.

18. Tixier F, Le Rest CC, Hatt M, et al. Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline 18F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. J Nucl Med. 2011 ;52 :369-378.

19. Tan S, Kligerman S, Chen W, et al. Spatial-Temporal [(18)F]FDG-PET Features for Predicting Pathologic Response of Esophageal Cancer to Neoadjuvant Chemoradiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012.

20. El Naqa I, Grigsby P, Apte A, et al. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. Pattern Recognit. 2009 ;42 :1162-1171.

21. Miller TR, Pinkus E, Dehdashti F, Grigsby PW. Improved prognostic value of 18F-FDG PET using a simple visual analysis of tumor characteristics in patients with cervical cancer. J Nucl Med. 2003 ;44 :192-197.

22. van Velden FH, Cheebsumon P, Yaqub M, et al. Evaluation of a cumulative SUV-volume histogram method for parameterizing heterogeneous intratumoural FDG uptake in non-small cell lung cancer PET studies. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011.

23. Galavis PE, Hollensen C, Jallow N, Paliwal B, Jeraj R. Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters. Acta Oncol. 2010 ;49 :1012-1016.

24. Tixier F, Hatt M, Cheze Le Rest C, Le Pogam A, Corcos L, Visvikis D. Reproducibility of tumor uptake heterogeneity characterization through textural feature analysis in 18F-FDG PET imaging. Journal of Nuclear Medicine. 2012 ;in press.

25. Visvikis D, Turzo A, Gouret P, et al. Characterization of SUV accuracy in FDG PET using 3-D RAMLA and the Phillips Allegro PET scanner. J Nucl Med. 2004 ;45 :103

26. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst. 2000 ;92 :205-216.

27. Erdi YE, Mawlawi O, Larson SM, et al. Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. Cancer. 1997 ;80 :2505-2509.

28. Nestle U, Kremp S, Schaefer-Schuler A, et al. Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer. J Nucl Med. 2005 ;46 :1342-1348.

29. Hatt M, Cheze le Rest C, Turzo A, Roux C, Visvikis D. A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. IEEE Trans Med Imaging. 2009 ;28 :881-893.

30. Hatt M, Cheze Le Rest C, Albarghach N, Pradier O, Visvikis D. PET functional volume delineation : a robustness and repeatability study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011 ;38 :663-672.

31. Hatt M, Cheze-Le Rest C, Aboagye EO, et al. Reproducibility of 18F-FDG and 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine PET tumor volume measurements. J Nucl Med.

2010 ;51 :1368-1376.

32. Hatt M, Cheze le Rest C, Descourt P, et al. Accurate automatic delineation of heterogeneous functional volumes in positron emission tomography for oncology applications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 ;77 :301-308.

33. DeLong ER, DELong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operationg characteristic curves : a nonparametric approach. *Biometrics/* 1988 ;44 :837-845.

34. Boussion N, Cheze Le Rest C, Hatt M, Visvikis D. Incorporation of wavelet-based denoising in iterative deconvolution for partial volume correction in whole-body PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009 ;36 :1064-1075.

4.3.2 Discussion

Dans cette étude nous avons pu confirmer, comme cela avait déjà été démontré par Hatt et al. ([150, 119]), que le volume métaboliquement actif était sensible à la méthode de segmentation utilisée. La robustesse des paramètres de texture a été identifiée comme étant dépendante de l'hétérogénéité qu'elle quantifie. Par exemple, les paramètres caractérisant des variations d'intensité entre des voxels voisins (hétérogénéité locale) ont montré n'être que faiblement impactés par la taille du volume considéré. En revanche, nous avons trouvé une moins bonne robustesse sur les paramètres quantifiant des relations entre des groupes de voxels d'intensité similaire (hétérogénéité régionale). Parmi ces paramètres, ceux s'intéressant aux zones de fortes fixations du radiotraceur n'étaient que faiblement impactés par la méthode de délinéation. Ce résultat était attendu car les différences de volume obtenues se retrouvent sur les bords de la tumeur qui sont généralement des zones de faibles fixations. Finalement, la mesure d'hétérogénéité globale (caractérisée par l'aire sous la courbe de l'histogramme d'intensité cumulé, CH_{AUC}) a été identifiée comme robuste à la segmentation. Effectivement, des variations du volume entraînent des changements à l'extrémité de l'histogramme cumulé et donc n'induit qu'une faible variation non significative de l'aire sous la courbe.

Globalement, l'impact des effets de volume partiel a été identifié comme étant plus faible que celui de la méthode de délinéation utilisée. Pour la même raison que précédemment, la correction de volume partiel n'a pas conduit à des différences significatives sur les mesures de l'hétérogénéité locale. Pour l'hétérogénéité régionale, l'IV, le SZV et le HIE ont été identifiés comme étant les paramètres les plus impactés par cette correction mais la variation mesurée reste plus faible que celle trouvée entre les méthodes de délinéation.

Concernant la prédiction de la réponse thérapeutique (maladie stable ou progressive vs les autres) l'analyse des courbes ROC a montré que le seuillage fixe permettait de séparer les patients avec une moins bonne sensibilité et spécificité que les autres méthodes. Ce résultat permet donc de suggérer que cette méthode fournie des volumes moins précis. Entre la segmentation FLAB, avec ou sans correction de volume partiel, et la délinéation par seuillage adaptatif aucune différence significative n'a été mise en évidence pour la sensibilité et spécificité à prédire la réponse des patients à l'exception du HIE (mesure de l'hétérogénéité régionale) et du CH_{AUC} qui avaient une valeur prédictive limitée sur les images d'origine. Ceci confirme les résultats de van Velden et al. [138] qui avaient montré que la correction des EVP améliorait le CH_{AUC} . Les résultats du HIE peuvent être expliqués par le fait que les zones de fortes fixations sont les plus impactées par les EVP.

Dans cet article nous avons donc montré que la correction de volume partiel et surtout la méthode de segmentation pouvaient avoir un impact potentiellement important sur la valeur des paramètres de texture. Même si le potentiel de ces paramètres à prédire la réponse thérapeutique ne varie pas significativement en fonction des méthodes de segmentations et de la correction de volume partiel, il conviendra donc d'utiliser certains de ces paramètres avec précaution. En revanche, d'autres paramètres ont démontré une grande robustesse à la méthode utilisée pour définir le volume ou le pré-traitement de

correction des effets de volume partiel, et sont donc de bons candidats pour être extraits facilement sans pré-requis particuliers.

Une étude complète sur l'évaluation de la réponse thérapeutique est présentée dans la partie suivante.

4.4 Prédiction de la réponse thérapeutique

4.4.1 Introduction

La prédiction de la réponse thérapeutique représente un enjeu majeur en oncologie. En effet, il est indispensable de pouvoir proposer au patient un traitement adapté à sa pathologie afin d'une part, d'éviter les effets délétères d'une thérapie inefficace (exemple : toxicité de la chimiothérapie) et d'autre part, de traiter efficacement la maladie dès le diagnostic. Ce second point est primordial sur cette maladie où le délai entre son apparition et le traitement efficace est très fortement corrélé à la survie des patients.

De nombreuses études ont utilisé la TEP pour l'évaluation de la réponse thérapeutique par comparaison entre une image initiale et une image en fin de traitement (évaluation précoce de la réponse) de traitement. Ces études ont permis l'évolution des critères utilisés en clinique pour l'évaluation de la réponse thérapeutique[112].

Les études récentes permettant d'obtenir de manière robuste et reproductible des délimitations des volumes métaboliquement actifs[90, 89] ont permis d'extraire une multitude de nouveaux paramètres quantitatifs. Il est donc maintenant nécessaire de conduire des études afin d'évaluer le potentiel de ces paramètres pour la prédiction de la réponse thérapeutique.

Parmi ces paramètres, la quantification de l'hétérogénéité qui est proposée dans cette thèse semble avoir un réel potentiel pour répondre à cette problématique. En effet, on peut supposer que cette quantification peut nous renseigner sur des points relativement liés :

- à la biologie tumorale (mise en évidence de processus physiologiques)
- au potentiel à répondre à la radiothérapie ou chimiothérapie

Il peut sembler assez utopique de vouloir observer des processus physiologiques à l'aide de l'imagerie TEP vu la différence d'échelle (5 mm pour la résolution de la TEP contre une centaine de micromètres pour le diamètre des vaisseaux provenant de la néoangiogenèse). Cependant même s'il n'est pas possible d'avoir une observation réelle et indépendante de ces différents processus on peut judicieusement exploiter l'hypothèse d'un développement par « zone ». C'est-à-dire que dans des régions de la taille du voxel ou de quelques voxels la tumeur possède des caractéristiques relativement similaires. La quantification de l'hétérogénéité sur l'image TEP renseignerait donc de façon moyennée sur l'hétérogénéité génétique de la tumeur. Par conséquent, une hétérogénéité prononcée sur la TEP devrait être associée à une moins bonne réponse à la chimiothérapie (angiogenèse irrégulière peu fonctionnelle gênant la distribution intratumorale des agents antitumoraux) et à la radiothérapie (dose radioactive uniforme sur un volume ayant des zones avec un potentiel de résistance plus élevé que d'autres).

Après avoir émis ces deux hypothèses sur ces paramètres nous avons choisi, non pas d'évaluer la réponse thérapeutique des patients à l'aide d'une comparaison d'images TEP mais d'essayer de prédire la réponse thérapeutique directement à partir de l'examen TEP initial réalisé lors du diagnostic des patients.

Cette étude a été conduite sur une cohorte de 41 patients traités par radiochimiothérapie concomitante et publié en 2011 dans le JNM (voir page suivante).

^{18}F -FDG PET images characterized by textural features predicts response to concomitant radio-chemotherapy in esophageal cancer

Florent Tixier¹, Catherine Cheze Le Rest^{1,2}, Mathieu Hatt¹, Nidal Albarghach^{1,3}, Olivier Pradier^{1,3}, Jean-Philippe Metges^{3,4}, Laurent Corcos⁴, Dimitris Visvikis¹

¹INSERM, U650, LaTIM, CHRU Morvan, Brest F-29200, France

²Department of Nuclear Medicine, CHU Brest F-29200, France

³Institute of Oncology, CHU Brest F-29200, France

⁴INSERM, U613, Faculty of Medicine, Brest F-29200, France

Corresponding author : TIXIER Florent

LaTIM, INSERM U650

29609 Brest Cedex, France

Tel : +33 (0)298-018-111

Fax : +33 (0)298-018-124

Email : florent.tixier@univ-brest.fr

Short running title : PET texture analysis predicts response

ABSTRACT

^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) is often used in clinical routine for diagnosis, staging and response to therapy assessment or prediction. The Standardized Uptake Value (SUV) in the primary or regional area is the most common quantitative measurement derived from PET images used for those purposes. The aim of this study was to propose and evaluate new parameters obtained by textural analysis of baseline PET scans for the prediction of therapy response in esophageal cancer. **Methods :** 41 patients with a newly diagnosed esophageal cancer treated with combined radio-chemotherapy were included in this study. All patients underwent a pretreatment whole-body ^{18}F -FDG PET scan. Patients were treated with radiotherapy and alkylating agents (5FU-cisplatin or 5FU-carboplatin). Patients were classified as non-responders (NR : progressive or stable disease), partial-responders (PR) or complete-responders (CR) according to RECIST criteria. Different image derived indices obtained from the pretreatment PET tumor images were considered. These included usual indices such as SUV_{max} , SUV_{peak} , SUV_{mean} , and a total of 38 features (such as for example entropy, size and magnitude of local and global heterogeneous and homogeneous tumor regions) extracted from the five different textures considered. The capacity of each parameter to classify patients with respect to response to therapy was assessed using the Kruskal-Wallis test ($p\text{-value} < 0.05$). Specificity and sensitivity including 95% confidence intervals) for each of the studied parameters were derived using Receiver Operating Characteristic (ROC) curves. **Results :** Relationships between pairs of voxels, characterizing local tumor metabolic non-uniformities, were able to significantly differentiate all three patient groups ($p < 0.0006$). Regional measures of tumor characteristics, such as size of non-uniform metabolic regions and corresponding intensity non-uniformities within these regions, were also significant factors for prediction to therapy ($p = 0.0002$). ROC curve analysis showed that tumor textural analysis can provide NR, PR and CR patient identification with higher sensitivity (76%-92%) than any SUV measurement. **Conclusion :** Textural features of tumor metabolic distribution extracted from baseline ^{18}F -FDG PET images allow for the best stratification of esophageal carcinoma patient in the context of therapy response prediction.

Keyword : ^{18}F -FDG PET, esophageal cancer, texture analysis, predictive value, response to therapy

INTRODUCTION

Esophageal cancer is associated with high mortality. In patients with early stage disease at presentation, esophagectomy is the treatment of choice and is potentially curative. Unfortunately most patients at presentation have already locally advanced esophageal cancer (LAEC) or distant metastases. In LAEC, preoperative chemotherapy or radio-chemotherapy will improve survival in patients who respond to induction therapy (1,2). On the other hand, patients who do not respond to neoadjuvant therapy may be affected unnecessarily by the toxicity of an inefficient therapy. Therefore the development of a diagnostic test capable of predicting non-invasively response to therapy early in the course of treatment is of great interest, potentially allowing personalization of patient management. In patients treated by exclusive conventional combined radio-chemotherapy, assessment of response is equally of great interest, since it could allow an early change in the management of non-responding patients. Such assessment becomes more critical when one considers the availability of new targeted therapies that could be tested with higher efficiency if applied early in diagnosis (3,4).

^{18}F -FDG Positron Emission Tomography (PET) is already well established for the initial staging of esophageal cancer, since it is associated with a better sensitivity and specificity than combined use of CT and echo-endoscopy especially regarding detection of distant metastasis (5).

^{18}F -FDG PET imaging has been also used to assess response to therapy and patient outcome prognosis (4,6). Within this context, few studies have explored the potential prognostic value of a pre-treatment ^{18}F -FDG PET scan, demonstrating that the level of activity concentration on pre-operative PET, although not statistically significant, tends to predict overall survival (7-9).

On the other hand, several studies have evaluated the role of PET in assessing treatment response based on FDG uptake changes between a pre- and a post-treatment PET scan performed during or after the treatment completion. Studies considering a second PET scan after treatment completion have shown that a complete metabolic response is associated with better outcome (10-12). However, since that information is of limited interest in patient management if acquired late, different attempts have been made to determine whether ^{18}F -FDG PET could be used for assessing response to therapy earlier (usually within a few weeks) in the course of treatment (13-15), showing some promising results that need to be confirmed in multicenter trials (4). One of the highlighted issues is that early response prediction during combined chemo-radiotherapy, in contrast to chemotherapy alone, may be compromised by increased FDG tumor uptake resulting from radiotherapy induced inflammatory processes (4).

An alternative to monitoring changes during treatment is the potential of predicting response to therapy from the baseline ^{18}F -FDG PET scan alone, which may allow the best available therapy regime to be chosen for a given patient. However, to date there is only limited evidence that a measure of tumor activity concentration in a baseline PET scan in esophageal cancer can allow differentiating between different groups of patient response (8,9). Within the same context, parameters derived from pre-treatment ^{18}F -FDG PET has shown the potential to differentiate between responders and non-

responders in non-Hodgkin lymphoma patients (16).

The PET image index predominantly used in such studies for assessment of metabolic response is the normalized mean tumor activity concentration known as the mean Standardized Uptake Value (SUV_{mean}), within a region of interest (ROI) around the tumor, and/or the maximum standardized uptake value corresponding to the highest activity pixel value (SUV_{max}). However, FDG tumor uptake has been associated not only with increased metabolism, but also with several other physiological parameters such as perfusion, cell proliferation (17), tumor viability, aggressiveness or hypoxia (18,19) all of which may in turn be responsible for tumor uptake heterogeneity. Therefore the hypothesis can be made that characterizing tumor FDG distribution, through its relationship to underlying tumor biological characteristics, may be useful in predicting therapy response. FDG tumor activity distribution may be assessed in a global, regional, and/or local fashion allowing in turn assessing corresponding global, regional or local patterns of biological heterogeneity. Although the measurement of such features have been previously explored in anatomical imaging (20-22), they have not to date been widely used in PET imaging. Until now only one study has considered the use of some textural features to predict treatment outcome from baseline ^{18}F -FDG PET images with encouraging results in cervix and head and neck cancer (23), while the assessment of spatial heterogeneity was also shown to be significantly associated with survival in sarcoma patients (24). However, the potential predictive value of tumor heterogeneity characterization on a baseline ^{18}F -FDG PET scan has never been assessed.

The objective of this current study was therefore to assess the predictive value of FDG uptake heterogeneity characterized by textural features extracted from pre-therapy ^{18}F -FDG PET images of patients with esophageal carcinoma by assessing the ability of each parameter to identify different categories of responders. The predictive value of these parameters was compared to the use of standard image activity concentration indices (SUV_{max} , SUV_{mean}). The potential prognostic value of such image derived parameters for assessing overall patient survival was not assessed in this study.

MATERIALS AND METHODS

Patients

41 patients with a newly diagnosed esophageal cancer treated with exclusive radio-chemotherapy between 2003 and 2008 were included in this study. The characteristics of the patients are summarized in 4.10. The mean age at the time of diagnosis was 66 ± 10 years and 85% of patients were male. Most of the tumors were squamous cell carcinoma (76%) and most of the patients had a well or moderately differentiated tumor (56%). The majority of the tumors originated from the middle and lower esophagus (76%). 26 patients had a T3 or T4 primary lesion, 25 had N1 (61%) lymph node metastases and 17 had distant metastases (see table 4.10). All patients were treated with

external beam radiotherapy and chemotherapy with alkylatin-like agents (5FU-cisplatin or 5FU-carboplatin). A median radiation dose of 60Gy was delivered in 180cGy daily fractions (5 days a week and 6-7 weeks in total). One month after the completion of the treatment, patients were reassessed in order to determine response to therapy using thoraco-abdominal CT and endoscopy. Patients were subsequently classified as complete responders (CR), partial responders (PR), stable disease (SD) or progressive disease (PD). Response was assessed using pre-treatment and post-treatment CT scans by evaluating the increase (or decrease) in the sum of the longest diameters for all target lesions and the appearance, persistence or disappearance of non-target lesions, according to the RECIST criteria (25). Considering the small number of patients in the SD (7) and PD (4) groups, these patients were eventually combined into one non-responders group (NR).

All patients underwent a pre-treatment whole-body ^{18}F -FDG PET scan for staging purposes. Patients were instructed to fast for a minimum of six hours before the injection of ^{18}F -FDG. The dose of administered ^{18}F -FDG was 5 MBq/kg, and static emission images were acquired from thigh to head, on average 54 minutes after injection, on a Philips GEMINI PET/CT (Philips Medical Systems, Cleveland, OH USA). In addition to the emission PET scan, a low dose CT scan was acquired for attenuation correction purposes. Images were reconstructed with the RAMLA 3D algorithm using standard clinical protocol parameters (2 iterations, relaxation parameter of 0.05 and a 5mm FWHM 3D Gaussian post-filtering). The current data analysis was carried out after an approval by the institutional review board.

Tumor analysis

For each patient primary tumors were identified on nuclear physician. Tumor delineation was then performed automatically using the previously validated Fuzzy Locally Adaptive Bayesian (FLAB) algorithm (26). All parameters were subsequently extracted from this delineated volume. Only the primary tumors were considered because texture analysis cannot be reliably performed on small lesions (nodal or distant metastases) due to the small number of voxels involved.

SUV analysis

The following SUV parameters were extracted from each patient's baseline PET images : maximum SUV (SUV_{max}), peak SUV (SUV_{peak}) defined as the mean of the voxel of maximum value and its 26 neighbors (in 3D), and mean SUV within the delineated tumor (SUV_{mean}). The SUV_{peak} was considered in addition to SUV_{max} in order to investigate the impact of reducing the potential bias in the SUV_{max} measurements as a result of its sensitivity to noise.

TABLE 4.10 – Patients Characteristics - CR : complete responder. PR : partial responder. SD : stable disease. PD : progressive disease. NR : non-responder

Characteristics	All patients N=41 (%)
Sex	
Male	35 (85)
Female	6 (15)
Age at diagnosis	69
Median	45-84
Range	
Primary Site	
Upper esophagus	10 (24)
Middle esophagus	15 (37)
Lower esophagus	16 (39)
Tumor Cell Type	31 (76)
Squamous cell carcinoma	10 (24)
Adenocarcinoma	
Histologic grade	12 (29)
Well differentiated	11 (27)
Moderately differentiated	3 (7)
Poorly differentiated	15 (37)
Unknown	
TNM stage	6 (15)
T1	7 (17)
T2	21 (51)
T3	7 (17)
T4	16 (39)
N0	25 (61)
N1	24 (59)
M0	17 (41)
M1	
AJCC stage	4 (10)
I	6 (15)
IIa	5 (12)
IIb	12 (29)
III	4 (10)
IVa	10 (24)
IVb	
RECIST	
CR	9 (22)
PR	21 (51)
SD (NR)	7 (17)
PD (NR)	4 (10)

Texture analysis

We define as texture a spatial arrangement of a predefined number of voxels allowing the extraction of complex image properties, and a textural feature as a measurement computed using a texture matrix. The method used was realized in two steps. First, matrices describing textures on images were extracted from tumors and textural features were subsequently computed using these matrices. All these parameters characterize in some way tumor heterogeneity at local and regional (using texture matrices) or global scales (using image voxel intensity histograms).

A number of different textures listed on table 4.11 (left column) were computed. Voxel values within the segmented tumors (see 4.8(A) and 4.8(B)) were resampled to yield a finite range of values (see figure 4.8(C)) allowing texture analysis using :

$$V(x) = \left\lfloor 2^s \frac{I(x) - \min_{i \in \Omega} i}{\max_{i \in \Omega} i - \min_{i \in \Omega} i + 1} \right\rfloor \quad (4.2)$$

where, 2^s represents the number of discrete values (16 to 128), I is the intensity of the original image and Ω is the set of voxels in the delineated volume. This resampling step on the delineated tumor volume, necessary for the computation of the textural analysis, has two effects : it reduces the noise in the image by clustering voxels with similar intensities and it normalizes the tumor voxel intensities across patients, which in turn facilitates the comparison of the textural features. Local and regional features were computed with different resampling considering 16, 32, 64 and 128 discrete values to investigate the potential impact of this resampling parameter.

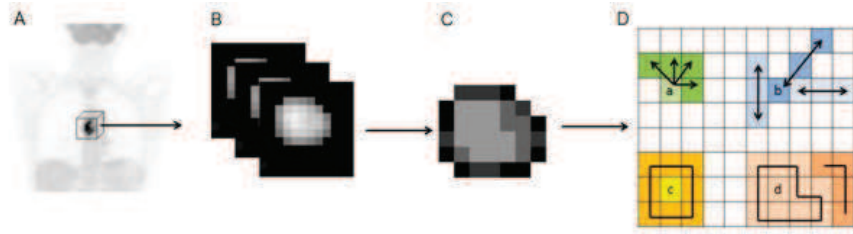


FIGURE 4.8 – (A). Whole-body 18F-FDG PET scan (B). tumor segmentation (C). voxel intensity resampling allowing (D). the extraction of different features by analysis of (a). consecutive voxels in a direction (for co-occurrence matrices), (b). alignment of voxels with same intensity, (c). difference between voxels and its neighbors, and (d). zones of voxels with the same intensity.

All considered textures were originally described for 2D (27-30) and were therefore adapted in this work for 3D. The co-occurrence matrix (M1, figure 4.8(D)a) describing pair-wise arrangement of voxels, and the matrix describing the alignment of voxels with same intensity (M2, figure 4.8(D)b) were computed considering 13 different angular directions. Finally, 3D matrices describing differences between each voxel and its neighbors (M3, figure 4.8(D)c) and characteristics of homogenous zones (M4, figure 4.8(D)d) were

TABLE 4.11 – Texture type and associated features

Texture	Feature	Scale
Features based on intensity histogram	Minimum intensity	Global
	Maximum intensity	
	Mean intensity	
	Variance	
	Standard deviation	
	Skewness	
	Kurtosis	
Features based on voxels alignment matrix (M2)	Short Run Emphasis	Regional
	Long Run Emphasis	
	Intensity Variability	
	Run-Length Variability	
	Run Percentage	
	Low-Intensity Run Emphasis	
	High-Intensity Run Emphasis	
	Low-Intensity Short-Run Emphasis	
	High-Intensity Short-Run Emphasis	
Features based on Intensity-Size-Zone matrix (M4)	Low-Intensity Long-Run Emphasis	Regional
	High-Intensity Long-Run Emphasis	
	Short Zone Emphasis	
	Large Zone Emphasis	
	Intensity Variability	
	Size-Zone Variability	
	Zone Percentage	
	Low-Intensity Zone Emphasis	
	High-Intensity Zone Emphasis	
	Low-Intensity Short-Zone Emphasis	
Features based on the co-occurrence matrices (M1)	High-Intensity Short-Zone Emphasis	Local
	Low-Intensity Large-Zone Emphasis	
	High-Intensity Large-Zone Emphasis	
	Second angular moment	
	Contrast (Inertia)	
	Entropy	
Features based on neighborhood Intensity-Difference Matrix (M3)	Correlation	Local
	Homogeneity	
	Dissimilarity	
	Coarseness	
	Contrast	
	Busyness	

computed considering for each voxel the neighbors in the two adjacent planes adapting the normalizing factors to 3D.

From each of the extracted texture matrices, different features summarized in table 4.11 (middle column) were computed. Depending on the way the matrix is analyzed, it is possible to extract features of local or regional nature. Six features highlighting local variations of voxel intensities within the image were extracted from the co-occurrence matrices M1 (see figure 4.9C). For example, using the matrices M1, the local entropy and homogeneity are calculated using equations (2) and (3) respectively :

$$Local\ entropy = - \sum_{i,j} M1(i,j) \cdot \log(M(i,j)) \quad (4.3)$$

$$Local\ homogeneity = - \sum_{i,j} \frac{M1(i,j)}{1 + |i - j|} \quad (4.4)$$

where, M1 is a co-occurrence matrix, i, j, are the rows and columns index and M1(i,j) is an element of the matrix.

In addition, M3 matrices were used to extract busyness (quantifying sharp intensity variations), as well as contrast and coarseness (quantifying tumor granularity). These features allow extracting measurements describing tumor local heterogeneity proportional to variations of FDG uptake between individual voxels.

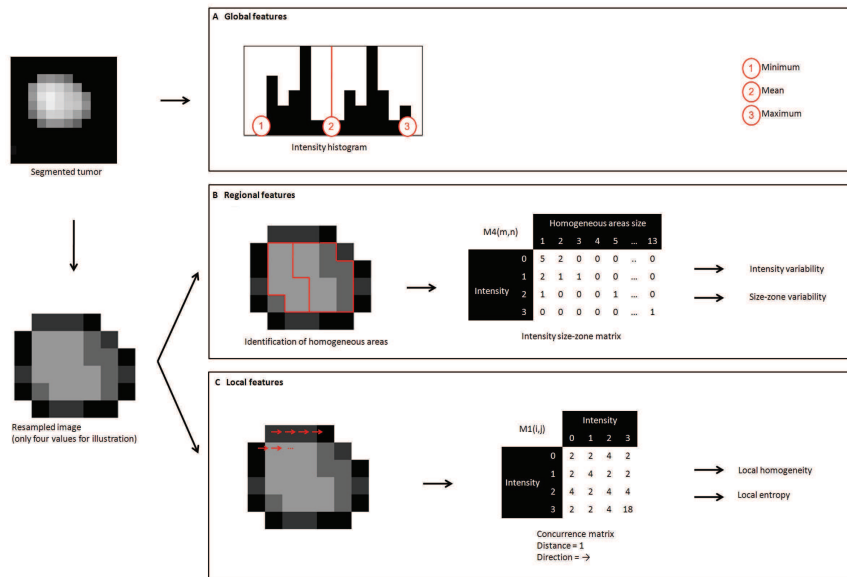


FIGURE 4.9 – Examples of features extracted from a tumor resampled on 4 values : three global features computed using the intensity histogram, two regional features computed using the M4 matrix and two local features computed using the M1 texture matrices.

On the other hand, the M2 and M4 matrices were used to extract regional tumor uptake characteristics, representing regional heterogeneity such as variation of intensity between regions as well as in the size and alignment of homogeneous areas. For example, the M4 matrix links the homogeneous tumor regions to their intensity (see figure 4.9B). It was hence used to calculate the variability in the size and the intensity of identified homogenous tumor zones according to equations 4.5 and 4.6 respectively :

$$Local\ zone\ variability = \frac{1}{\Theta} \sum_{m=1}^M \left[\sum_{n=1}^N M4(m, n) \right]^2 \quad (4.5)$$

$$Intensity\ variability = \frac{1}{\Theta} \sum_{n=1}^N \left[\sum_{m=1}^M M4(m, n) \right]^2 \quad (4.6)$$

where, Θ represents the number of homogeneous areas in the resampled tumor, M the number of distinct intensity values within the tumor and N the size of the largest homogeneous area in the matrix M4.

Finally, global features are computed on the original image voxels' intensity distribution by analyzing the characteristics of the intensity values histogram within the segmented tumor (see figure 4.9A).

A total of 38 features were extracted from the four different texture matrices and intensity histograms. Seven characterize the uptake distribution within the entire tumor (using the intensity histogram), while nine describe local voxel arrangements (using matrices M1 and M3), and 22 are related to the organization of voxels at a regional scale (using matrices M2 and M4).

Statistical Analysis

The capacity of each feature to classify patients with respect to therapy response was investigated on the primary tumor using the Kruskal-Wallis test (8). P-values < 0.05 were considered statistically significant. Specificity and sensitivity (including 95% confidence intervals, CI) for each of the studied parameters were derived using Receiver Operating Characteristic (ROC) curves measuring associated areas under the ROC curves (AUC). Textures results were compared to those of SUVmax, SUVmean and SUVpeak for their ability to distinguish between responders (PR and CR) and non responders, between CR and non-CR (PR, NR), and between all three groups separately.

RESULTS

Patients were evaluated one month after the completion of combined radio-chemotherapy. 9 patients (22%) had no evidence of disease after treatment and were considered as complete responders. Radio-chemotherapy led to partial response in 21 (51%) patients, while

11 (27%) were stable or progressed under treatment according to the RECIST criteria (25).

Results of the Kruskal-Wallis test show that SUV_{max} (see figure 4.10) and SUV_{mean} were capable of only differentiating CR from NR and PR patients. Within this context all SUV measurements were significant predictive factors of response ($p=0.034$, 0.044 and 0.012 for the SUV_{max} , SUV_{mean} and SUV_{peak} respectively). However, only SUV_{peak} was a significant predictive factor ($p=0.045$) when considering the differentiation of three patient response groups (i.e. NR, PR and CR), while SUV_{max} and SUV_{mean} were not ($p>0.05$).

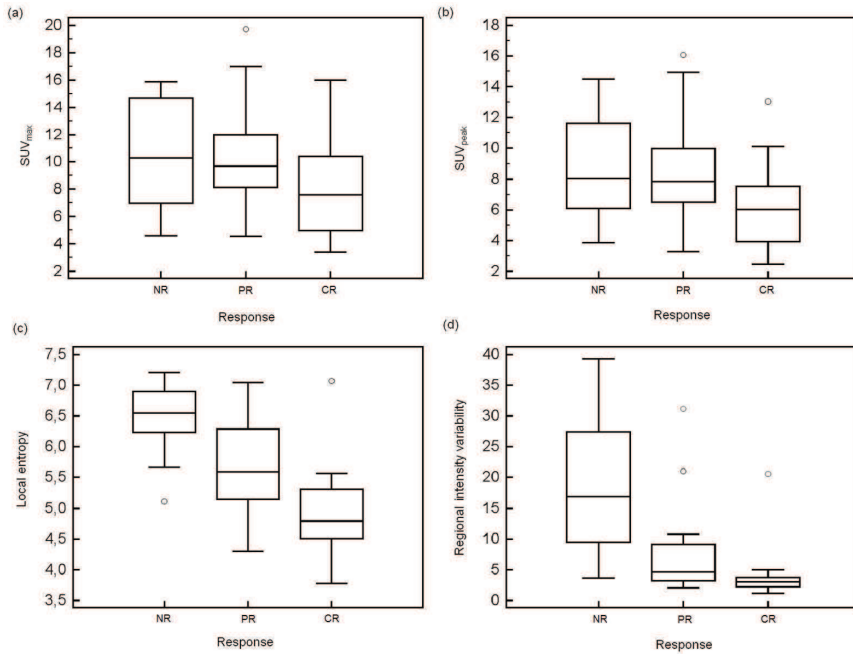


FIGURE 4.10 – Box-plot representation of parameters' values in function of patient response (0 : non-responder, 1 : partial responder, 2 : complete responder) for (a). SUV_{max} ($p=0.106$), (b). SUV_{peak} ($p=0.045$), (c). local entropy ($p=0.0006$), (d). regional intensity variability ($p=0.0002$).

Figure 4.11 shows examples of different extracted features and associated values for tumors of complete, partial and non-responding patients. The Kruskal-Wallis tests revealed no statistically significant differences in the textural parameters derived using different resampling values (16, 32, 64 or 128 discrete values). All subsequent reported results were obtained using 64 discrete values in the resampling normalisation process. This value was chosen as it allows for 0.25 SUV increments which were considered sufficient given the range of SUV values encountered (from 4 to 20).

None of the global features extracted from the intensity histogram within the tumor was a significant predictive factor of response to therapy. However, considering local variation of FDG uptake, a high predictive value ($p<0.0007$) was found using the co-occurrence features, particularly considering the use of the average feature values

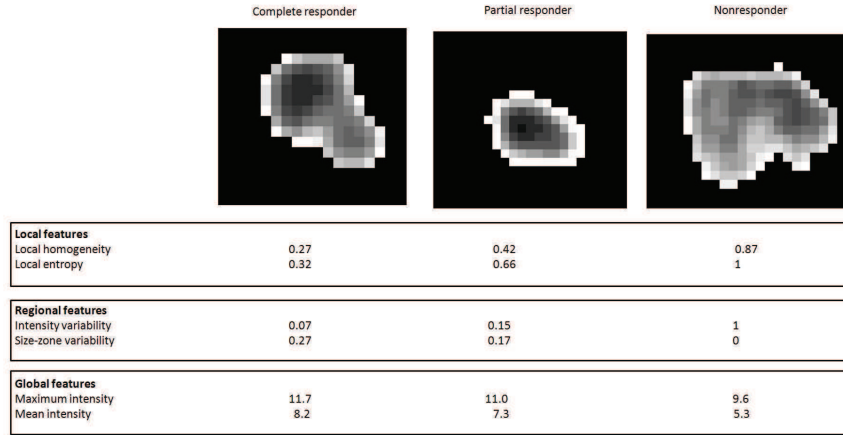


FIGURE 4.11 – An example of different extracted features and associated values for tumors of complete, partial and non-responding patients (results are normalized in the [0-1] interval using the range of observed values for local and regional parameters).

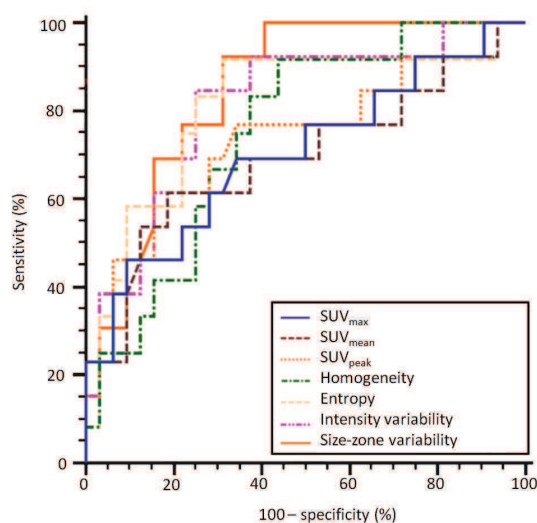
computed using M1 matrices (see table 4.12). All these features offered statistically significant differentiation of non-responders and responders (considering both CR and PR).

Regarding local features, the busyness and contrast computed on M3 matrices were not statistically significant predictive factors of response but the coarseness, reflecting the local granularity of the tumor functional image, was found to be significant ($p=0.0002$). Amongst the local measures of functional tumor characteristics computed using M1 matrices the measure of local entropy was the only one allowing statistically significant differentiation of all three patient groups ($p=0.0006$, see figure 4.10).

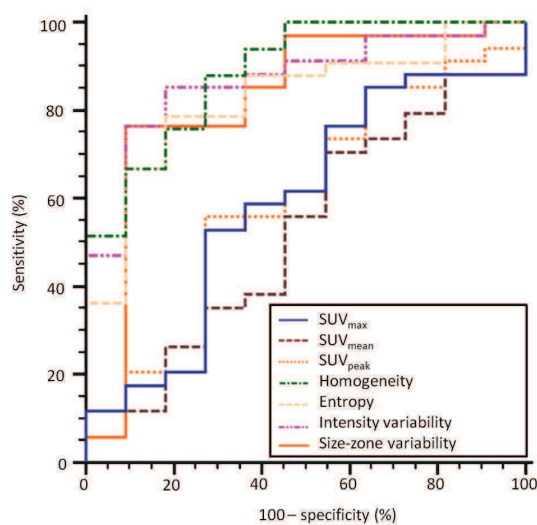
Since the features computed on M2 and M4 matrices, used to highlight regional variability in the FDG distribution, were strongly correlated ($r>0.9$), only features based on M4 were used in the subsequent analysis. Regional measures of tumor characteristics extracted from these M4 matrices, such as the variability in the size and the intensity of identified homogenous tumor zones were statistically significant in predicting therapy response ($p=0.0002$) allowing to differentiate all three patient response groups (see figure 4.10).

The ROC curve analysis for SUV_{max} , SUV_{peak} , local homogeneity, local entropy, and regional tumor characteristics such as the variability in size and intensity of identified homogeneous tumor areas are presented in figure 4.12. Table 4.12 summarizes the ROC curve analysis results comparing the performance of the different studied parameters in terms of sensitivity and specificity in identifying on the one hand complete response patients and on the other differentiate responders (PR and CR).

Firstly, based on the ROC curve analysis textural parameters can identify CR patients better than the SUV based measurements, as demonstrated by the respective AUCs (figure 4.12). For example, SUV_{max} , with an $AUC=0.7$, allowed indentifying CR



(a).



(b).

FIGURE 4.12 – ROC curves for the SUV_{max} , SUV_{mean} , SUV_{peak} , local homogeneity, uniform tumor areas intensity variability and size-zone variability, for identification of (a). CR patients, and (b). responders (PR or CR)

TABLE 4.12 – Sensitivity and specificity (along with the corresponding 95% CI) of three SUV based measurements, two co-occurrence features and two size-zone features. On the top : evaluation of parameters to distinguish PR or CR, on the bottom : evaluation of parameters to differentiate complete responders

	Parameters	Sensitivity (%)	95 % CI (%)	Specificity (%)	95% CI (%)
NR vs. PR+CR	SUV\$_{max}\$	53	[35.1-70.2]	73	[39.0-94.0]
	SUV\$_{mean}\$	71	[52.5-84.9]	45	[16.7-76.6]
	SUV\$_{peak}\$	56	[37.9-72.8]	73	[39.0-94.0]
	Local Homogeneity	88	[71.8-96.6]	73	[39.0-94.0]
	Local Entropy	79	[61.1-91.0]	82	[48.2-97.7]
	Size-zone variability	76	[58.8-89.8]	91	[58.7-99.8]
	Intensity variability	76	[58.7-89.3]	91	[58.7-99.]
NR + PR vs. CR	SUV\$_{max}\$	46	[19.32-74.9]	91	[75.0-98.0]
	SUV\$_{mean}\$	62	[31.6-86.1]	81	[63.6-92.8]
	SUV\$_{peak}\$	62	[31.6-86.1]	81	[63.6-92.8]
	Local Homogeneity	92	[61.5-99.8]	56	[37.7-73.6]
	Local Entropy	92	[61.5-99.8]	69	[50.0-83.9]
	Size-zone variability	92	[64.0-99.8]	69	[50.0-83.9]
	Intensity variability	85	[54.6-98.1]	75	[56.6-88.5]

with a maximum sensitivity of 46% and specificity of 91% using a threshold of 6. On the other hand, the variability in the size of the uniform tumor zones (AUC=0.85) allowed extracting CR patients with the best accuracy (sensitivity of 92% and specificity of 69%).

Secondly, as figure 4.12 shows, textural features were most efficient in identifying responders (CR and PR patients), while for the same task the performance of SUV measurements was limited. For the differentiation of the patient responders the AUC was <0.6 for the different SUV parameters considered in comparison to an AUC of >0.82 for the use of the texture parameters. For example, the AUC of the SUV_{max} was 0.59 allowing a sensitivity of 53% and specificity of 73% in the differentiation of responders using an optimal threshold of 9.1. On the other hand, for the same task the local homogeneity had a specificity and sensitivity of 88% and 73% respectively (AUC=0.89).

DISCUSSION

Assessment of tumor response to therapy plays a central role in drug development as well as in patient clinical management. Currently the response is mainly assessed by measuring anatomical tumor size and classifying tumor shrinkage according to standard criteria. Since metabolic changes often occur before morphological changes, metabolic imaging appears to be a valuable tool for monitoring various treatments in different cancer types. Within this context ¹⁸F-FDG PET has shown promising results in assessing response to therapy and prognosis. In esophageal cancer, quantitative changes in FDG uptake two weeks after the start of therapy have been shown to correlate well with subsequent tumor shrinkage and patient survival (4). This approach has still limi-

tations especially if patients undergo radiotherapy treatment. Hautzel et al. have shown that even low irradiation may enhance tumor uptake and inflammatory changes may contribute very early to this increase, yielding inaccurate information about treatment response (31). Within the same context, induced ulceration may also impair response assessment using PET (32).

On the other hand, the prediction of response prior to treatment initiation may be of great interest optimizing patient management. With such an endpoint few authors have studied the predictive value of initial FDG uptake for therapy response. Rizk et al. reported an SUV_{max} more than 4.5 to be a reliable predictor of pathologic response (9), while Javeri et al. (8) demonstrated in a larger group of patients a trend of greater rate of response obtained after combined chemo-radiotherapy in patients who had an initial SUV_{max} higher than 10. Similarly in our study, initial SUV_{mean} , SUV_{max} and SUV_{peak} were also predictors of complete response. However, in general these indices did not allow differentiating non-responding patients from partial responders, a distinction that could be useful for patient management. For instance, within the patient population of our study the identification of partial responders before any treatment could allow the definition of a subpopulation for which the use of conventional radio-chemotherapy should be directly replaced by another option, such as for example a new targeted therapy.

A few studies have already focused on the link between image analysis and tumor biological parameters. Gillies et al. (33) suggested that imaging can longitudinally characterize spatial variations in the tumor phenotype and its microenvironment so that the system dynamics over time can be quantitatively captured. Segal et al. (22) showed that contrast-enhanced CT image characteristics (such as texture heterogeneity score or estimated percentage of necrosis correlate with most of the liver global gene expression profiles, revealing cell proliferation, liver synthetic function, and patient prognosis. Within the same context, Diehn et al. (34) mapped neuroimaging parameters with gene-expression patterns in glioblastoma, while Strauss et al (35) combined dynamic PET kinetic parameters with gene array techniques. Finally, Eary et al. (20) previously demonstrated that a globally assessed FDG distribution heterogeneity in sarcoma is a potential prognostic factor.

In our study, the value of textural feature analysis was explored on the pre-treatment ^{18}F -FDG PET scans for predicting response to combined chemo-radiotherapy. Global tumor metabolic features based on intensity histogram were computed directly on the original image. As such they were therefore highly correlated with FDG uptake which could explain why these textures could only predict complete responders but could not identify non-responders from partial responders similarly to SUV measurements. The other features evaluated in this study highlight tumor heterogeneity at a local and regional level, characterized in several ways depending on the type of matrix used and the kind of feature computed on this matrix. Consequently, whereas a single feature cannot be directly linked to a specific biological process, one could assume that a combination of textural parameters may be closely related to underlying physiological processes, such as vascularization, perfusion, tumor aggressiveness or hypoxia (18,19). Therefore textural features could be correlated to physiological processes related with response

of combined radio-chemotherapy. For example, one could reasonably expect that a tumor exhibiting a heterogeneous, in comparison to a homogeneous, FDG distribution may respond less favorably to a uniformly distributed radiotherapy dose. We could also hypothesize that underlying neoangiogenesis contributes to tumor FDG uptake heterogeneity while it is now widely accepted that neoangiogenesis is associated with reduced effectiveness of conventional chemotherapy. However the exact relationship between the proposed image derived indices and underlying tumor biology can only be established on carefully designed prospective studies.

In this work, the co-occurrences features analyzing inter-relationships between pairs of voxels, corresponding to the characterization of local non-uniformities, were able to significantly differentiate non-responders from other patient groups. The measurement of local homogeneity and entropy gave the best results for this class of textures. Although in most of the cases responders (PR and CR) were associated with greater local heterogeneity than NR, these features were less efficient in discriminating CR from PR.

two features facilitating the best patient stratification were both associated with regional tumor characterization. Both the intensity and size variability of uniform zones identified within the tumor, representing a measure of regional tumor heterogeneity, were significant predictors of response to therapy. ROC curve analysis showed that these features can identify NR patients with similar performance to co-occurrences features, but they can in addition distinguish between PR and CR with higher sensitivity and specificity than SUV measurements. These results suggest that regional (in terms of intensity and size of homogenous areas) rather than local heterogeneity offers a superior differentiation of esophageal carcinoma patient groups in terms of response to combined chemo-radiotherapy treatment than any other global tumor metabolic activity measurement currently used in routine clinical practice, such as SUVs.

A limitation of the present study is that it is retrospective considering a relatively small patient cohort. Therefore the potential of new image derived indices characterizing tumor FDG distribution for prediction of response to therapy studies demonstrated in this work, need to be validated by a prospective study on a larger patient cohort.

CONCLUSION

We have demonstrated that textural analysis of the intra-tumor tracer uptake heterogeneity on baseline ^{18}F -FDG PET scans can predict response to combined chemo-radiation treatment in esophageal cancer. Textural features derived from co-occurrence matrices strongly differentiated non-responders from partial responders, providing useful information for personalizing patient management. These results suggest that regional and local characterization of ^{18}F -FDG PET tracer heterogeneity in tumors, exploring processes underlying the FDG uptake and distribution within tumors, are more powerful than global measurements currently employed in clinical practice, holding the potential to revolutionize the predictive role of PET imaging in cancer treatment. Finally, although only FDG images in esophageal cancer have been considered here, clearly the

same indices applied in other PET radiotracer studies in the same or different tumor types may help creating even stronger links between imaging and underlying tumor biology.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by a grant from the Ligue Contre le Cancer (Finistère and Côtes d'Armor Committees), and the IFR148-ScInBioS. One of us (Florent Tixier) is supported by a fellowship from the French Ministry of Education and Research.

REFERENCES

- 1 Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma : a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007;8 :226–234.
- 2 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. MAGIC Trial Participants : Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355 :11–20.
- 3 Di Fabio F, Pinto C, Rojas Llimpe FL, et al. The predictive value of 18F-FDG PET early evaluation in patients with metastatic gastric adenocarcinoma treated with chemotherapy plus cetuximab. *Gastric Cancer.* 2007;10 :221–227.
- 4 Krause BJ, Herrmann K, Wieder H, zum Büschenfelde CM. 18F-FDG PET and 18F-FDG PET/CT for Assessing Response to Therapy in Esophageal Cancer. *J Nucl Med.* 2009 ; 50 :89S-96S.
- 5 van Westreenen H, Westerterp M, Bossuyt P, et al. Systematic Review of the Staging Performance of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Esophageal Cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22 :3805-3812.
- 6 Ben-Haim S, Ell P : 18F-FDG PET and PET/CT in the Evaluation of Cancer Treatment Response. *J Nucl Med.* 2009;50 :88-99.
- 7 Rizk N, Downey RJ, Akhurst T, et al. Preoperative 18FDG positron emission tomography standardized uptake values predict survival after esophageal adenocarcinoma resection. *Ann Thorac Surg.* 2006 ;81(3) :1076-1081.
- 8 Javeri H, Xiao L, Rohren E, et al. Influence of the baseline 18FDG positron emission tomography results on survival and pathologic response in patients with gastroesophageal cancer undergoing chemoradiation. *Cancer.* 2009 ;115(3) :624-630.
- 9 Rizk NP, Tang L, Adusumilli PS, et al. Predictive value of initial PET SUVmax in patients with locally advanced esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2009 ;4(7) :875-879.
- 10 Flamen P, Van Cutsem E, Lerut A, et al. Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Ann Oncol.* 2002 ;13 :361–368.

11 Downey RJ, Akhurst T, Ilson D, et al. Whole body 18FDG-PET and the response of esophageal cancer to induction therapy : results of a prospective trial. *J Clin Oncol.* 2003 ;21 :428–432.

12 Kim MK, Ryu JS, Kim SB, et al. Value of complete metabolic response by 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in oesophageal cancer for prediction of pathologic response and survival after preoperative chemoradiotherapy. *Eur J Cancer.* 2007 ;43 :1385–1391.

13 Weber WA, Ott K, Becker K, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol.* 2001 ;19 :3058–3065.

14 Lordick F, Ott K, Krause BJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction : the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol.* 2007 ;8 :797–805.

15 Ott K, Weber WA, Lordick F, et al. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol.* 2006 ;24 :4692–4698.

16 Cazaentre T, Morschhauser F, Vermandel M, et al. Pre-therapy 18F-FDG PET quantitative parameters help in predicting the response to radioimmunotherapy in non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 ;37 :494-504.

17 Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM, et al. Lung cancer proliferation correlates with 18FDG uptake by positron emission tomography *Clin Cancer Res.* 2000 ;6 :3837-3844.

18 Rajendran JG, Schwartz DL, O'Sullivan J, et al. Tumour hypoxia imaging with 18F fluoromisonidazole positron emission tomography in head and neck cancer *Clin Cancer Res.* 2006 ;12 :5435-5441.

19 Kunkel M, Reichert TE, Benz P, et al. Overexpression of Glut-1 and increased glucose metabolism in tumours are associated with a poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma *Cancer.* 2003 ;97 :1015-1024.

20 Xu Y, Sonka M, McLennan G, Guo J, Hoffman EA. MDCT-based 3-D texture classification of emphysema and early smoking related lung pathologies. *IEEE Trans Med Imaging.* 2006 ;25 : 464-75.

21 Tesar L, Shimizu A, Smutek D, Kobatake H, Shigeru N. Medical image analysis of 3D CT images based on extension of Haralick texture features. *Comput Med Imaging Graph.* 2008 ;32 :513-520.

22 Segal E, Sirlin CB, Ooi C, et al. Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging. *Nat Biotechnol.* 2007 ;25(6) :675-680.

23 El Naqa I, Grigsby PW, Aptea A, et al. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. *Pattern Recognition.* 2009 ;42 :1162-1171.

24 Eary JF, O'Sullivan F, O'Sullivan J, Conrad EU. Spatial Heterogeneity in Sarcoma 18F-FDG Uptake as a Predictor of Patient Outcome. *J Nucl Med.* 2008 ; 49 :1973-1979.

25 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment

of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst. 2000 ;92 :205-216.

26 Hatt M, Cheze le Rest C, Turzo A, Roux C, Visvikis D. A Fuzzy Locally Adaptive Bayesian segmentation Approach for Volume Determination in PET. IEEE Trans Med Imaging. 2009 ;28 :881-93.

27 Amadasun M, King R. Textural features corresponding to textural properties. IEEE Trans Syst Man Cybern. 1989 ;19 :1264-1274.

28 Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I : Textural Features for Image Classification. IEEE Trans Syst Man Cybern. 1973 ;3 :610-621.

29 Loh H, Leu J, Luo R : The analysis of natural textures using run length features. IEEE trans. ind. electron. 1988 ;35 :323-328.

30 Thibault. G, Fertil B, Navarro C, Pereira S. Texture indexes and gray level size zone matrix : application to cell nuclei classification. Pattern Recognition and Information Processing. 2009 ;140-145.

31 Hautzel H, Müller-Gärtner HW. Early changes in fluorine-18-FDG uptake during radiotherapy. J. Nucl. Med. 1997 ;38 :1384-1386.

32 Erasmus JJ, Munden RF, Truong MT, et al. Preoperative chemo-radiation-induced ulceration in patients with esophageal cancer : a confounding factor in tumor response assessment in integrated computed tomography-positron emission tomography imaging. J Thorac Oncol. 2006 ;1 :478-486.

33 Gillies RJ, Anderson AR, Gatenby RA, Morse DL. The biology underlying molecular imaging in oncology : from genome to anatome and back again. Clin. Radiol. 2010 ;65 :517-521.

34 Diehn M, Nardini C, Wang DS, et al. Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules. PNAS. 2008 ;105 :5213-5218.

4.4.2 Discussion

Dans cet article nous avons étudié la capacité des paramètres d'hétérogénéité extraits des images TEP obtenues avant traitement à prédire la réponse thérapeutique. Pour cela nous avons étudié rétrospectivement une cohorte de 41 patients traités par radiochimiothérapie concomitante et dont la réponse avait été évaluée en fin de traitement par histopathologie.

Nous avons trouvé que la quantification de l'hétérogénéité permet de distinguer avec une bonne spécificité et sensibilité :

1. les patients non-répondeurs (maladie stable ou progressive) des autres patients (réponse complète ou partielle)
2. les patients ayant eu une réponse complète des patients non ou partiellement répondeurs

Les paramètres donnant les meilleurs résultats sont l'entropie et l'homogénéité, mesurées sur les matrices de cooccurrences et la variabilité de l'intensité et de la taille des zones homogène (IV et SZV), mesurées sur les matrices de zones d'intensité similaire.

Cette étude a donc permis de conforter l'hypothèse que ces paramètres reflètent des caractéristiques de la physiologie tumorale et montre qu'il est possible de prédire la réponse thérapeutique des patients avant même d'avoir commencé un traitement. Par conséquent, cette approche pourrait, par exemple, être utilisée pour identifier des patients pour lesquels il serait utile de proposer des thérapies ciblées. Dans des études futures, il serait intéressant d'étudier si une combinaison de paramètres quantitatifs issus de la TEP pourrait améliorer ces résultats.

Depuis cette étude, d'autres équipes de recherche ont mené des analyses similaires dans divers cancers. Sur le cancer de l'œsophage Tan S. et al ont montré que la quantification de l'hétérogénéité pouvait prédire la réponse pathologique de patients traités par radiochimiothérapie néoadjuvante[144]. Des résultats similaires ont été trouvés par Cook JG. et al. dans le cancer du poumon traité par radiochimiothérapie[151] et dans le cancer du sein avec des images TEP au ^{18}F -FLT[149].

4.5 Conclusion

Ces trois études menées sur le cancer de l'œsophage ont permis de mettre en évidence qu'un sous ensemble de paramètres d'hétérogénéité calculés sur l'imagerie TEP avaient une reproductibilité suffisante et étaient suffisamment robustes à la méthode de segmentation ainsi qu'à la correction des effets de volume partiel. Par conséquent, il est justifié d'analyser le potentiel de ces paramètres dans des études cliniques car ils peuvent potentiellement offrir une information complémentaire aux autres indices habituellement considérés. C'était d'ailleurs le but de la troisième étude présentée dans cette partie qui a permis de mettre en évidence la capacité de ces paramètres, calculés sur des examens initiaux, à prédire la réponse thérapeutique à la radiochimiothérapie concomitante.

Chapitre 5

Cancer ORL

5.1 Introduction

Les cancers ORL font références à de multiples régions incluant la cavité buccale, le larynx, le pharynx et la bouche œsophagienne. En 2005, 16000 nouveaux cas avaient été diagnostiqués en France dont plus de 80% chez les hommes. Ce cancer constitue la 7^{ème} cause de mortalité chez l'homme et la 18^{ème} chez la femme (données de INCa). La grande majorité sont des carcinomes épidermoïdes et le traitement de référence est la chirurgie, éventuellement associée à de la radio et/ou chimiothérapie.

Le diagnostic et le suivi des patients est souvent réalisé à l'aide d'un examen TEP/TDM qui permet de détecter efficacement la tumeur primaire et les métastases à distance[152, 153, 154].

De nombreux facteurs pronostiques de la survie globale et sans récurrence sont connus pour ce cancer. Actuellement en routine clinique, la classification TNM et le site tumoral sont les deux principaux facteurs analysés[155, 156, 157]. Sur l'imagerie TEP, le SUV_{max} et le volume métaboliquement actif ont également été identifiés plusieurs fois comme étant des facteurs pronostiques indépendants[158, 159]. Une autre étude a également montré que la quantification de l'hétérogénéité sur les images TEP est fortement corrélée avec la survie chez des patients atteints de cancer du nasopharynx[160].

Dans ce contexte, nous avons voulu évaluer, d'une part la valeur pronostique des paramètres d'hétérogénéité pour la prédiction de la survie globale et de la survie sans récurrence locale, et d'autre part, la capacité de ces paramètres à prédire la récurrence locale à partir du scan de diagnostic.

Cette étude a été effectuée sur 76 patients atteints d'un cancer de l'oropharynx traités par chirurgie + radio/chimiothérapie adjuvante. Cette étude a fait l'objet d'un article soumis à l'"European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging" (EJNMMI) en 2013 (voir page suivante).

5.2 Prédiction de la survie globale et de la survie sans récurrence

^{18}F -FDG intra tumor uptake heterogeneity quantification from baseline PET images predicts local recurrence in patients with head and neck cancer

Florent Tixier^{1,2}, Mathieu Hatt¹, Catherine Cheze Le Rest¹, Laurent Corcos²,
Dimitris Visvikis¹

¹INSERM, UMR 1101, LaTIM, CHRU Morvan, Brest, France

²INSERM, UMR 1078, Faculty of Medicine, Brest, France

³ Department of Nuclear Medicine, CHU Milétrie, Poitiers, France

Corresponding author : TIXIER Florent

LaTIM, INSERM UMR 1101

29609 Brest Cedex, France

Tel : +33 (0)298-018-111

Fax : +33 (0)298-018-124

Email : florent.tixier@univ-brest.fr

ABSTRACT

The prognostic value of baseline ^{18}F -FDG PET for the overall survival (OS) and local recurrence free survival (LRFS) in locally advanced head and neck carcinoma (HNC) has been investigated in numerous studies. However, relatively new ^{18}F -FDG PET image derived indices such as tracer uptake heterogeneity quantification have not yet been evaluated in that context, although its prognostic and predictive value has been demonstrated in other cancer types. Moreover these parameters have never been exploited for prediction of local recurrence, for which they may potentially help in stratifying groups of patients requiring intensified therapeutic management. **Methods :** 76 patients with HNSCC treated by surgery and adjuvant radio/chemotherapy were retrospectively included in this multi centric study. Parameters such as SUV_{max} , metabolically active tumor volume (MATV) and intratumoral local or regional heterogeneity quantification through textural features analysis were extracted from pre-treatment ^{18}F -FDG PET images. Prognostic value of each parameter regarding OS and DFS was evaluated using Kaplan-Meier analysis and Cox proportional-hazard regression. Predictive value of local recurrence was assessed by a Mann-Whitney U test. **Results :** SUV_{max} was a prognostic factor of OS ($p=0.01$) and LRFS ($p=0.005$). Intratumoral heterogeneity was found to be a prognostic factor of DFS ($p<0.05$) but not of OS. SUV_{max} , MATV, and heterogeneity were also significative predictive factors of local recurrence. **Conclusion :** Recently proposed intra tumoral heterogeneity quantification performed on baseline ^{18}F -FDG PET images by textural analysis was a prognostic factor of DFS and also demonstrated a predictive value of local recurrence that may potentially be helpful for patients' management.

Keyword : ^{18}F FDG-PET, heterogeneity, textural features, survival analysis, head and neck

INTRODUCTION

Head and neck carcinoma (HNC) may occur in several anatomical sites such as oral cavity, nasopharynx or oropharynx, making prediction of treatment response and patient's outcome based on conventional clinical or pathological criteria(1) difficult. Surgery, radiotherapy and/or chemotherapy are the standard primary therapy. When the surgery is the primary treatment it is usually followed by adjuvant radio/chemotherapy(2-4).

The diagnosis and recurrence evaluation of these tumors is usually carried out using ^{18}F -FDG PET/CT, allowing for a high sensitivity in detecting the primary tumors and distant metastases(5-7).

TNM classification and tumor site have been established as prognostic factors of the patient outcome(8-10). Some studies have also established that parameters extracted from PET images such as the maximum of the standard uptake value (SUV_{max}) within the tumor was a prognosis factor of the overall survival (OS) and the disease free survival (DFS)(11-15). Others studies have more recently reported that the metabolically active tumor volume (MATV) was also a prognostic factor of OS and DFS (16-18). The only three studies that investigated total lesion glycolysis (TLG) reported conflicting results depending on tumor site. The two first found TLG to be a prognostic factor concerning nasopharyngeal and tonsil carcinoma, respectively(19,20). The other found TLG was not a prognostic factor regarding HNC with a majority of oropharyngeal tumors(21).

On the one hand, recently introduced PET image derived indices used to quantify intra tumor tracer uptake heterogeneity extracted from MATV have been demonstrated as useful prognostic and predictive factors in several cancer sites including cervix and head and neck(22), esophagus(23,24), lung(25,26) and breast (27).

On the other hand, their prognostic values for OS and DFS in HNC have not been investigated yet.

The only two studies to date concerned respectively, nasopharynx only with a simple heterogeneity quantification method (28) and a feasibility study(29). Consequently, this study was designed in order to investigate the predictive value regarding local recurrence of ^{18}F -FDG PET heterogeneity measurements using a robust and reproducible textural features quantification. As a second objective, their prognostic value regarding OS and DFS was compared to other known prognostic factors.

MATERIALS AND METHODS

Patients

Seventy six patients with a diagnosed unmetastasized oropharynx HNC between 2004 and 2009 in two different clinical centers were retrospectively included in this study. Fifty three and twenty three were provided by the Chang Gung Memorial Hos-

pital, University of Taiwan and the University Hospital of Brest, France, respectively. A minimum of three years of follow up was available. All patients were treated by surgery and received radiotherapy or radio-chemotherapy as adjuvant treatment. Two patients were excluded from the analysis because their metabolically active tumor volume (MATV) was measured as smaller than 3 cm³, which we considered as a lower limit allowing for heterogeneity parameters calculation given the voxel size of the PET images. Patients characteristics are summarized in table 5.1.

TABLE 5.1 – Patients characteristics

Patient and Tumor Characteristics	N(%)
Hospital center	
Taiwan	53 (70)
Brest	23 (30)
Sex	
Male	66 (87)
Female	10 (13)
Age	
Mean \pm SD	55 \pm 11
Range	37-84
Site	
Tonsil	37 (49)
Soft palate	5 (7)
Tongue base	20(26)
Oropharynx	6 (8)
Other	8 (10)
Therapy	
CH + RT	57 (75)
CH + RC	19 (25)
TNM Stage	
T1	3 (4)
T2	25 (32)
T3	15 (20)
T4	31 (41)
Unknown T	2 (3)
N0	19 (25)
N1	10 (13)
N2	38 (50)
N3	9 (12)
AJCC Stage	
II	10 (13)
III	10 (13)
IV	56 (74)

¹⁸F-FDG PET acquisitions

All patients underwent a pretreatment whole-body ¹⁸F-FDG PET scan as part of their staging procedure. Whole body acquisitions of the 53 patients in Chang Gung Memorial Hospital were carried out on average 50 min after injection of 5.5MBq.kg on a PET/CT (Discovery ST ; GE Healthcare), combining a PET component with a 16-slice spiral CT scanner, whereas the ones of the 23 patients in Morvan Hospital in France were carried out after an average of 60 min after injection of 5MBq/kg on a Gemini

PET/CT scanner (Philips Healthcare). In both centers, a low-dose CT scan was acquired for attenuation-correction purposes. Images from the GE scanner were reconstructed with OSEM algorithm and those from the Philips Gemini with the 3-dimensional (3D) row-action maximum-likelihood algorithm (RAMLA) using standard clinical protocol parameters (2 iterations, relaxation parameter of 0.05, and 3D Gaussian post filtering of 5 mm full width at half maximum). The current analysis was performed after approval by the institutional review boards of both clinical sites.

Image analysis

In this study only the primary lesions identified on pre treatment ^{18}F -FDG PET images were analyzed. For each patient, primary tumors were identified by a nuclear physician with more than 15 years in interpreting PET scans. Tumors were then delineated automatically using the fuzzy locally adaptive Bayesian (FLAB) algorithm (30), which has been previously validated for its robustness in determining tumor volumes from PET images acquired in different PET scanners (31), which is the case in this study. All parameters were subsequently extracted from these delineated volumes. In addition to standard parameters such as SUV_{max} and MATV, covariance (SUV_{COV}), defined by SUV_{mean} divided by SUV_{SD} , as well as heterogeneity quantification provided by textural features analysis (second angular moment, entropy, homogeneity, intensity variability and size-zone variability) were investigated (23,24). Finally, the area under the curve of the cumulative intensity histogram (CIH_{AUC}), an alternative to textural features analysis for the quantification of heterogeneity, was also considered (32). These parameters for the quantification of heterogeneity were chosen among the numerous ones possible based on previous studies establishing their reproducibility range (24) and robustness versus different reconstruction algorithms (33).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using MedCalctm software (MedCalc Software, Belgium) and all quantitative data were expressed as mean \pm SD. The ability of each parameter to predict patients' local recurrence was assessed using Mann-Whitney U tests as recommended for small and non Gaussian distributed samples. Receiver operating characteristic (ROC) area under the curves (AUC) was also used as a figure of merit to assess predictive value of each parameter, with sensitivity and specificity derived from optimal cut-off values determined using the Youden index (34). Combination of two complementary parameters by logistic regression was also investigated in this context. Overall survival (OS) and local recurrence free survival (LRFS) analysis was performed with Kaplan-Meier method, from the date of initial diagnosis to the date of death (or recurrence, respectively) or most recent follow-up in cases of patients still alive. Cut-off values were determined by maximizing the statistical difference between

groups while ensuring a minimum size for each group of patients. Univariate analysis was performed on MATV, SUV_{max} , SUV_{SD} , textural heterogeneity parameters, gender, age, AJCC stage, and on T and N of TNM classification (all patients were M0). Prognostic factors identified in this univariate analysis were subsequently included in a multivariate analysis performed with Cox proportional-hazard ratio. P-values under 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Correlation between image-derived indices

SUV_{max} and all others measurements investigated were not significantly correlated. SUV_{cov} and some heterogeneity measurements were moderately correlated with r coefficients of -0.61, -0.26 and 0.25 ($p < 0.03$) for the CIH_{AUC} , the second angular moment and the entropy respectively. MATVs and heterogeneity measurements were also significantly correlated ($p < 0.0001$). The highest correlations with MATV were found for intensity variability and entropy ($r = 0.85$ and 0.80 respectively), whereas moderate correlations were observed for the size-zone variability, the homogeneity and the second angular moment (-0.66, 0.65 and -0.57 respectively). Finally, CIH_{AUC} was also significantly correlated with the homogeneity, intensity variability and covariance measurements ($p < 0.0001$, $r = 0.63$, $r = 0.50$ and $r = -0.61$, respectively).

Overall Survival Analysis

At the time of last follow-up, 52 patients were alive and among these patients 42 had no evidence of diseases and 10 were alive with recurrent HNSCC. 15 of the 24 deceased patients died following recurrence. With a median follow-up of 37 months (range 9-84), the overall median survival was 15 months. The 1-year, 2-year and 3-year overall survival rates were 95%, 83%, and 58% respectively.

Univariate analysis demonstrated that only SUV_{max} was a significant prognostic factor, with hazard ratios of 0.31 (95%CI 0.14-0.70, $p = 0.01$).

Because only SUV_{max} was identified as prognostic factor, multivariate analysis with Cox regression was not investigated for OS.

Local Recurrence Free Survival Analysis

At the time of last follow-up, 24 patients (32%) of the cohort had exhibited local recurrence evidence. The mean duration before local recurrence was of 19 ± 11 months and the 1-year, 2-year and 3-year DFS were 88%, 67% and 44% respectively.

T stage of T3 or above was found to be a significant factor of worse prognosis with hazard ratio of 2.73 (95%CI 1.36-5.50, $p=0.01$). Classification of lymph nodes by the TNM was not identified as prognostic factor in this study.

The results of the log rank analysis of parameters for LRFS in univariate analysis are given in table 5.2. Several parameters were identified as prognostic factors for LRFS with hazard ratio between 0.32 ($p=0.005$) and 3.52 ($p=0.01$), including SUV_{max} and several heterogeneity parameters such as entropy, or intensity variability.

TABLE 5.2 – PET Parameters with significant prognostic value after univariate analysis for local recurrence free survival (HR : hazard ratio, CI : Confidence interval)

	Feature	HR	HR 95% CI	p-value
	SUV_{max}	0.32	0.16-0.64	0.005
	Second angular moment	3.52	1.69-7.34	0.01
	Entropy	0.39	0.19-0.82	0.007
	IV	0.51	0.24-1.07	0.05
	SZV	2.40	1.14-5.05	0.01
	CIH_{AUC}	2.22	1.01-4.88	0.02

After multivariate analysis including prognostic factors identified by the univariate analysis, the SUV_{max} , the entropy and CIH_{AUC} were found to be independent prognostic factor with $p=0.05$, $p=0.01$ and $p=0.01$, respectively. No independency was found between TNM and PET quantification.

Local Recurrence Free Survival Analysis

TABLE 5.3 – Mann-Whitney Utest for patient's recurrence prediction for entire cohort and patients with MATV larger than 3 cm³

Patients with MATV $\geq 3\text{cm}^3$ (74 patients)				
	p-value	Test statistic	AUC	
SUV_{max}	0.09	2.96	0.624	
SUV_{cov}	0.13	2.32	0.610	
Second angular moment	0.008	7.08	0.692	
Entropy	0.008	7.11	0.693	
Homogeneity	0.09	2.80	0.621	
IV	0.05	3.90	0.643	
SZV	0.01	6.13	0.679	
CIH_{AUC}	0.15	2.05	0.603	
MATV	0.04	4.25	0.649	

The accuracy with which each parameter measured on the baseline PET image may predict patient's local recurrence was assessed with Mann-Whitney U test (table 5.3 and figure 5.1) and ROC analysis (table 5.4 and figure 5.2). SUV_{max} was not predictive of the local recurrence. On the contrary, MATV and several heterogeneity parameters such as entropy, second angular moment and SZV were found to be significantly ($p<0.03$) associated with local recurrence. Entropy and second angular moment exhibited the

highest AUC (0.69) in predicting LR. Other features led to AUC between 0.60 and 0.68 (figure 5.2). The sensitivity and specificity values associated with optimal cut-off values are summarized in table 5.4. Combination of two parameters through logistic regression allowed improving these results. The best prediction results were obtained by combining two different heterogeneity measurements. The highest AUC (0.72) was found by combining CIH_{AUC} with the second angular moment ($p=0.0009$). The optimal cut-off value led to a specificity of 66.7% (95% CI 44.7% - 84.4%) and a sensitivity of 74% (95% CI 59.7%-85.4%) in predicting LR.

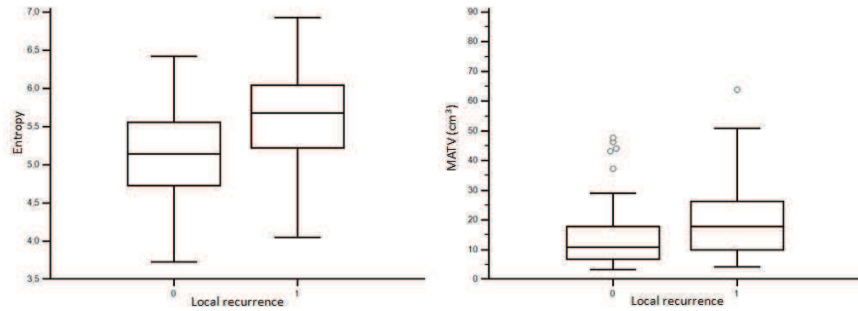


FIGURE 5.1 – Box-plot representation of parameters' values in function of patient recurrence (0, no evidence of local recurrence; 1, evidence of local recurrence) for entropy ($p=0.02$) (A) and MATV (only MATV upper than 3 cm³ were consider) ($p=0.04$)(B).

TABLE 5.4 – Best couple of sensitivity and specificity (with corresponding 95% confidence intervals) of ¹⁸F-FDG PET parameters (only tumor larger than 3 cm³ were included)

Parameters	Sensitivity (%)	95% CI	Specificity	95% CI
SUV_{max}	54.17	32.8-74.4	78	64.0 - 88.5
SUV_{cov}	91.67	73.0 - 99.0	44.00	30.0-58.7
Homogeneity	58.33	36.6-77.9	62.00	47.2-75.3
Entropy	62.50	40.6-81.2	76.00	61.8-86.9
Second Angular Moment	62.50	40.6-81.2	74.00	59.7-85.4
SZV	66.67	44.7-84.4	70.00	55.4-82.1
IV	45.83	25.6-67.2	82.00	68.6-91.4
CIH_{AUC}	58.33	36.6-77.9	66.00	51.2-78.8
MATV	66.67	44.7-84.4	62.00	47.2-75.3

DISCUSSION

The aim of this study was to assess the predictive accuracy regarding local recurrence of several ¹⁸F-FDG PET image-derived indices. In addition, their prognostic value regarding OS and LRFS were also investigated.

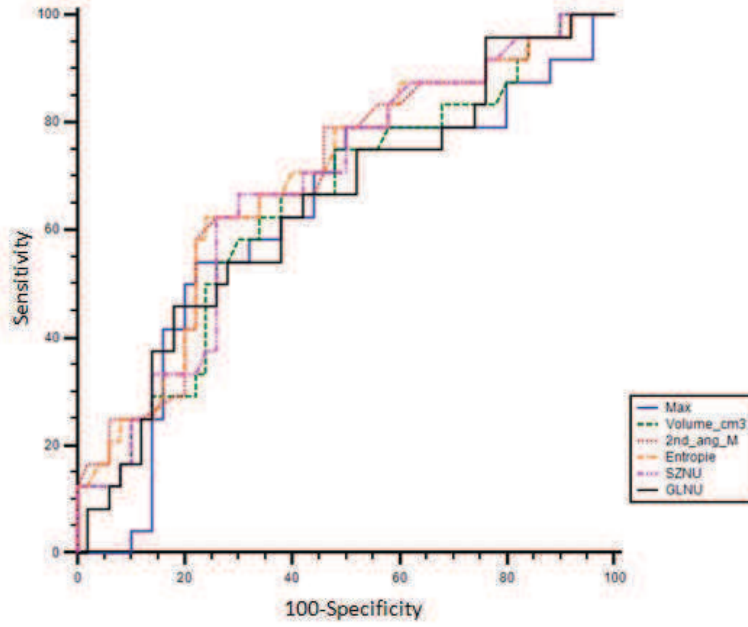


FIGURE 5.2 – ROC curves for SUV_{max} , MATV and heterogeneity parameters (SZV and entropy) for identification of patients with local recurrences. Only MATV upper than 3 cm^3 were considered.

Several recent studies have investigated the prognostic value for DFS and OS from baseline ^{18}F -FDG PET images in HNSCC. Some of them identified SUV_{max} as a prognostic factor for DFS and OS (11-15), similarly to our findings in this study. Regarding local recurrence, Sherriff JM et al.(35) found that high SUV_{max} on post-chemoradiotherapy PET/CT images may predict subsequent local recurrence. Similarly, Schwartz DL et al.(36) found that SUV_{max} measured on primary lesion of the baseline was a prognostic factor for LRFS. On the one hand, these results were confirmed in this study.

On the other hand, our results did not confirm MATV as a prognostic factor of OS and LRFS. This result might be explained by the variability in terms of TNM classification in our cohort, the fact that most patients in our cohort had advanced stage, as well as the difference in methodology used to define MATV. Indeed, we used a statistical fuzzy method previously validated for improved accuracy and robustness, whereas previous studies that identified MATV as a prognostic factor used thresholding (30,31), which has been demonstrated to be of lower accuracy. However, MATV was found to be significantly predictive of the local recurrence with a sensitivity of 67% and a specificity of 62%, emphasizing the fact that prognosis of LRFS and prediction of local recurrence are two different clinical objectives that may require different image derived tools and may lead to different patient management, especially regarding follow up.

The majority of studies identified tumor T stage, lymph nodes, and metastasis status as prognostic factors of survival (including OS and LRFS) (12-14). Regarding TNM, our

study confirmed that T3 or larger is a factor of worse prognosis for LRFS but not for OS and lymph node status was not a prognostic factor. Similarly to the results regarding MATV as explained above, this result can be explained by the high proportion of locally advanced HNC in our group, resulting in a small range of patient stages not allowing differentiation of prognosis using TNM.

Regarding the use of textural features to characterize tumor heterogeneity in HNSCC, the only study reported to date by Huang B et al. found that intra-tumoral heterogeneity was significantly correlated with patient outcome for nasopharyngeal patients (28). In our study, we investigated another tumor site (oropharynx) and found that the tumor heterogeneity was not correlated to OS but was however significantly correlated with LRFS. It could be hypothesized that the most infiltrating and aggressive tumors have a specific gene expression signature that can lead to a higher heterogeneity of the FDG uptake within the tumor at a macroscopic scale. Gene expression profiles have been also previously identified as prognostic factors of OS or DFS (37-39).

The absence of correlation between heterogeneity parameters and OS might be explained by the fact that many other external parameters may have an impact on the OS in a different way than on LRFS, such as the quality of life of the patients (40,41).

In this study we have demonstrated that several image derived quantitative indices obtained through intra tumoral heterogeneity characterization were significantly prognostic factors for LRFS but not OS. Multivariate analysis by cox proportional-hazard regression did not show incremental value of heterogeneity parameters over already known prognostic factors. However, in this study we also demonstrated that heterogeneity parameters (Second angular moment, entropy and SZV) from baseline images could help in identifying patients likely to suffer from local recurrence. Consequently, these parameters might be used in clinical practice to assign an intensified post treatment monitoring to these patients. Some of these parameters such as IV or entropy demonstrated high specificity in detecting local recurrence. Others like homogeneity and SUVSD exhibited high sensitivity. This study was first limited by its retrospective nature. The correlation between the LRFS and the heterogeneity parameters would be easier to explain and understand by associating it with the information regarding the up/downregulation of specific genes involved in HNSCC cancer that were assumed to be linked to tumor heterogeneity. Finally, patient's datasets were provided by two different hospitals with different PET/CT scanners and associated image reconstructions, which may have added variability in the heterogeneity characterization of tumor uptake from the images, although we restricted the investigated textural features to those that have been previously demonstrated to be sufficiently robust versus reconstruction parameters (33) and reproducible (24).

CONCLUSIONS

Oropharynx intra tumor FDG uptake heterogeneity quantified through textural features analysis was not found to be an independent prognostic factor of OS. However it

was a significant prognostic factor of the LRFS and could also be used to help in predicting local recurrence and therefore in identifying patients that may require intensified post treatment follow-up. The combination of several heterogeneity parameters in order to reach higher predictive accuracy of local recurrence will be further investigated in future studies.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by a grant from the Ligue Contre le Cancer (Finistère and Côtes d'Armor Committees), and the SFR ScInBioS, and a PhD grand from the French Ministry of Education and Research.

REFERENCES

1. YougMiSeol, Bo Ran Kwon, Moo Kon Song, et al. Measurement of tumor volume by PET to evaluate prognosis in patients with head and neck cancer treated by chemoradiation therapy. *ActaOncol.* 2010 ;49 :201-208.
- 2 Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers : a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck.* 2005 ;27 :843-850.
- 3 Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high risk squamous-cell carcinoma of head and neck. *N Engl J Med.* 2004 ;350 :1937-1944.
- 4 Bernier J, Dometge C, Ozsahin M et al. Postoperative Irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004 ;350 :1945-1952.
- 5 Pereira G, Silva JC, Monteiro E. Positron emission tomography in the detection of occult primary head and neck carcinoma : a retrospective study. *Head Neck Oncol.* 2012 ;18 :4-34.
- 6 Di Martino E, Nowak B, Hassan HA, Hausmann R, Adam G, Buell U, Westhofen M. Diagnosis and staging of head and neck cancer : a comparison of modern imaging modalities (positron emission tomography, computed tomography, color-coded duplex sonography) with panendoscopic and histopathologic findings. *ArchOtolaryngol Head Neck Surg.* 2000 ;126 :1457–1461.
- 7 Greven KM, Williams DW, McGuirt WF, Harkness BA, D'Agostino RB, Keyes JW, Watson NE. Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2001 ;23 :942–946.
- 8 Mehanna H, West CML, Nutting C, Paleri V. Head and neck cancer – Part 2 : Treatment and prognostic factors. 2010 ;341 :721-725.

9 Dreyfuss AL, Clark JR. Analysis of prognostic factors in squamous cell carcinomas of the head and neck. 1991;5 :701-712.

10 Davis RK, Stoker K, Harker G, et al. Prognostic indicators in head and neck cancer patients receiving combined therapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1989;115 :1443-1446.

11 Querellou S, Abgral R, Le Roux PY, et al. Prognostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography imaging in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck. 2012;34 :462-468.

12 Suzuki H, Hasegawa Y, Terada A, Hyodo I, Nakashima T, Nishio M, Tamaki T. FDG-PET predicts survival and distant metastasis in oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2009;45 :569-573.

13 Liao CT, Chang JT, Wang HM, et al. Pretreatment primary tumor SUVmax measured by FDG-PET and pathologic tumor depth predict for poor outcomes in patients with oral cavity squamous cell carcinoma and pathologically positive lymph nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;73 :764-771.

14 Allal AS, Slosman DO, Kebdani T, Allaoua M, Lehmann W, Dulguerov P. Prediction of outcome in head-and-neck cancer patients using the standardized uptake value of 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59 :1295-1300.

15 Imsande HM, Davison JM, Truong MT, Devaiah AK, Mercier GA, Ozonoff AJ, Subramaniam RM. Use of 18F-FDG PET/CT as a predictive biomarker of outcome in patients with head-and-neck non squamous cell carcinoma. AJR AM J Roentgenol. 2011;197 :976-980.

16 Kim G, Kim YS, Han EJ, et al. FDG-PET/CT as prognostic factor and surveillance tool for postoperative radiation recurrence in locally advanced head and neck cancer.

17 Romesser PB, Qureshi MM, Shah BA, et al. Superior prognostic utility of gross and metabolic tumor volume compared to standardized uptake value using PET/CT in head and neck squamous cell carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy. Ann Nucl Med. 2012;26 :527-534.

18 Chu KP, Murphy JD, La TH, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume and velocity in predicting head-and-neck cancer outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;83 :1521-1517.

19 Chang KP, Tsang NM, Liao CT, et al. Prognostic significance of 18F-FDG PET parameters and plasma Epstein-Barr virus DNA load in patients with nasopharyngeal carcinoma. J Nucl Med. 2012;53 :21-28.

20 Moon SH, Choi JY, Lee HJ, et al. Prognostic value of (18) F-FDG PET/CT in patients with squamous cell carcinoma of the tonsil : Comparisons of volume-based metabolic parameters. Head Neck. 2013;35 :15-22.

21 Higgins KA, Hoang JK, Roach MC, et al. Analysis of pretreatment FDG-PET SUV parameters in head-and-neck cancer : tumor SUVmean has superior prognostic value. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82 :548-553.

22 Maisonobe JA, Garcia CA, Necib H, Vanderlinden B, Hendlisz A, Flamen P, Buvat I. Comparison of PET metabolic indices for the early assessment of tumour response in metastatic colorectal cancer patients treated by polychemotherapy. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2012) : 1-9.

23 Tixier F, Cheze-Le-Rest C, Hatt M, et al. Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline 18F-FDG PET images predict response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med.* 2011 ;52 :369-378.

24 Tixier F, Hatt M, Cheze-Le-Rest Catherine, Le Pogam Adrien, Corcos L, Visvikis D. Reproducibility of tumor uptake heterogeneity characterization through textural feature analysis in 18F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2012 ;53 :693-700.

25 Cook GJ, Yip C, Siddique M, et al. Are Pretreatment 18F-FDG PET Tumor Textural Features in Non-Small Cell Lung Cancer Associated with Response and Survival After Chemoradiotherapy?. *J Nucl Med.* 2013 (ahead of print).

26 Hatt M, Cheze-le Rest C, Van Baardwijk A, Lambin P, Pradier O, Visvikis D. Impact of Tumor Size and Tracer Uptake Heterogeneity in 18F-FDG PET and CT Non-Small Cell Lung Cancer Tumor Delineation. *J Nucl Med.* 2011 ;52 :1690-1697.

27 Willaime JM, Turkheimer FE, Kenny LM, Aboagye EO. Quantification of intra-tumour cell proliferation heterogeneity using imaging descriptors of 18F fluorothymidine-positron emission tomography. *Phys Med Biol.* 2013 ;58 :187-203.

28 Huang B, Chan T, Kwong DL, Chan WK, Khong PL. Nasopharyngeal carcinoma : investigation of intratumoral heterogeneity with FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 ;199 :169-174.

29 El Naqa I, Grigsby PW, Apte A, et al. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. *Pattern Recognition.* 2009 ;42 :1162-1171.

30 Hatt M, Cheze le Rest C, Turzo A, Roux C, Visvikis D. A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. *IEEE Trans Med Imaging.* 2009 ;28 :881-893.

31 Hatt M, Cheze Le Rest C, Albarghach N, Pradier O, Visvikis D. PET functional volume delineation : a robustness and repeatability study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2011 ;38 :663-672.

32 van Velden FH, Cheebsumon P, Yaqub M, et al. Evaluation of a cumulative SUV-volume histogram method for parameterizing heterogeneous intratumoural FDG uptake in non-small cell lung cancer PET studies. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2011 ;38 :1636-1647.

33 Galavis PE, Hollensen C, Jallow N, Paliwal B, Jeraj R Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters. *Acta Oncol.* 2010 ;49 :1012-1016

34 Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer.* 1950 ;3 :32-35.

35 Sherriff JM, Ogunremi B, Colley S, Shaghera P, Hartley A. The role of positron emission tomography/CT imaging in head and neck cancer patients after radical chemoradiotherapy. *Br J Radiol.* 2012 ;85 :1120-1126.

36 Schwartz DL, Rajendran J, Yueh B, Coltrera MD, Leblanc M, Eary J, Krohn K. FDG-PET prediction of head and neck squamous cell cancer outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 ;130 :1361-1367.

37 Pavón MA, Parreño M, Téllez-Gabriel M, et al. Gene expression signatures and molecular markers associated with clinical outcome in locally advanced head and neck carcinoma. *Carcinogenesis.* 2012 ;33 :1707-1716.

38 Mendes RA, Carvalho JFC, van der Waak I. An overview on the expression of cyclooxygenase-2 in tumors of the head and neck. *Oral Oncology*. 2009 ;45 :134-128.

39 Kwong RA, Nguyen TV, Bova RJ, et al. Overexpression of E2F-1 is associated with increased disease-free survival in squamous cell carcinoma of the anterior tongue. *Clin Cancer Res*. 2003 ;9 :3705-3711.

40 Urba S, Gatz J, Shen W, et al. Quality of life scores as prognostic factors of overall survival in advanced head and neck cancer : analysis of a phase III randomized trial of perimetrex plus cisplatin versus cisplatin monotherapy.

41 Siddiqui F, Pajak TF, Watking-Bruner D, et al. Pretreatment quality of life predicts for locoregional control in head and neck cancer patients : a radiation therapy oncology group analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.

5.3 Discussion

Dans cet article nous avons trouvé, comme dans la majorité des études, que le SUV_{max} était un facteur prédictif de la survie globale et de la survie sans récurrence locale. En revanche, la valeur pronostique de la classification TNM des patients n'a été trouvée que pour la récurrence locale et uniquement sur la classification de la lésion principale (N non pronostique et M non évalué car aucun patient avec métastases n'a été inclus dans l'étude, le traitement n'étant pas le même). Ce résultat peut cependant facilement s'expliquer, car la majorité des patients inclus dans cette étude étaient localement avancés (peu de T1 et T2).

Les paramètres d'hétérogénéité n'ont pas non plus été associés significativement avec la survie globale. En revanche certains de ces paramètres ont été identifiés comme des paramètres pronostiques indépendants pour la prédiction de la survie sans récurrence locale. De plus, il a été montré que ces paramètres évalués sur l'examen avant traitement pouvaient servir à identifier des groupes de patients ayant un risque de récurrence élevé.

Ce résultat est utile d'un point de vue clinique, car ces paramètres pourraient servir à identifier des patients pour lesquels un suivi intensifié serait nécessaire. De plus, le fait que ces paramètres permettent de prédire le risque de récurrence est étroitement lié au fait que ces paramètres reflètent des caractéristiques propres aux tumeurs (exemple : nature infiltrante). Ce résultat nous conforte donc dans l'idée que la caractérisation de l'hétérogénéité en TEP permet une évaluation de l'activité des différents processus de la physiologie tumorale sous-jacente.

Chapitre 6

Corrélations entre l'hétérogénéité en TEP et la biologie

6.1 Introduction

Dans les deux chapitres précédents nous avons montré, en nous basant sur deux types de cancers (œsophage et ORL), que la quantification de l'hétérogénéité par des paramètres de texture calculés sur l'imagerie TEP pouvait fournir une information utile pour la prédiction de la survie sans récurrence et de la réponse thérapeutique. Ces résultats nous ont permis de conforter l'idée que cette quantification reflète l'activité des différents processus physiologiques tumoraux.

Cependant, ceci reste une hypothèse qu'il n'est pas simple de valider. Pour cela nous avons réalisé des études complémentaires afin d'étudier les corrélations existantes entre des images TEP statiques et dynamiques (ajoutant de l'information temporelle sur la cinétique du radiotraceur) ainsi que les corrélations entre la quantification de l'hétérogénéité sur la TEP et des données de perfusion extraites de l'imagerie TDM avec injection de produit de contraste. Ces deux études ont fait l'objet de deux articles. Le premier est en cours de soumission et le deuxième a été soumis en 2013 au EJNM. Voir parties suivantes.

En plus de ces deux études, nous avons également effectué :

- des tests sur des données simulées afin de mieux comprendre ce que ces paramètres peuvent quantifier,
- des études multi-traceurs ciblant différents processus physiologiques,
- une étude mettant en regard l'hétérogénéité mesurée sur la TEP et l'expression de gènes (évalués par qPCR) faisant parti de voies métaboliques liées aux cancers

Ces trois derniers points n'ayant pas encore fait l'objet d'articles seront discutés dans les perspectives de cette thèse (voir partie 7.3).

6.2 Imagerie dynamique

6.2.1 Introduction

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1, lors du développement tumoral, des modifications du métabolisme glucidique apparaissent et notamment via une augmentation des transporteurs transmembranaires GLUT qui facilitent l'entrée du glucose dans les cellules. C'est pour cette raison que la majorité des images TEP réalisées en oncologie utilise du ^{18}F -FDG (analogue du glucose) comme radiotraceur. A la différence du glucose, une fois fixé dans une cellule le ^{18}F -FDG, ne peut subir que l'action d'une hexokinase le transformant en ^{18}F -FDG-6-phosphate et ne rentre dans pas de le cycle du métabolisme glucidique. C'est pour cette raison que l'on observe des hyperfixations du FDG dans les tumeurs.

Par conséquent la visualisation d'une image TEP statique normalisée en SUV reflète le métabolisme glucidique mais offre une vision approximée puisque la normalisation par le ratio entre poids du patient et la dose injectée ainsi que le fait d'extraire une unique image ne permet pas de prendre en compte la cinétique de cette fixation.

Le métabolisme du glucose peut être décrit dans un modèle à 3 compartiments et à 4 constantes cinétiques comme le montre la figure 6.1. Dans ce modèle k_1 et k_2 représentent respectivement l'entrée et la sortie du ^{18}F -FDG dans les cellules. k_3 représente la phosphorylation du ^{18}F -FDG par l'hexokinase et k_4 la déphosphorylation du ^{18}F -FDG-6-phosphate.

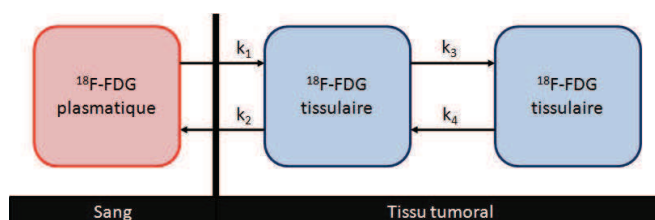


FIGURE 6.1 – Modèle à 3 compartiments et 4 constantes du métabolisme du FDG.

La méthode de Patlak[161] permet de construire des images TEP en prenant en compte la cinétique du radiotraceur à l'exception de la déphosphorylation (k_4). Cette approximation n'est cependant pas gênante car l'activité phosphatase des tumeurs est relativement faible.

Nous avons donc dans ce cadre conduit une étude sur les paramètres d'hétérogénéité mesurés sur des images TEP statiques (normalisation en SUV) et dynamiques (méthode de Patlak) afin d'évaluer si des différences significatives sont observées.

Cette étude a été réalisée sur une cohorte de 20 patients atteints de cancer du poumon et est en cours de soumission (voir page suivante).

Comparison of image-derived indices for tumor characterization in static and dynamic ^{18}F -FDG PET/CT scans

Florent Tixier^{1,2}, Mathieu Hatt¹, Dennis Vriens³, Catherine Cheze Le Rest⁴,
Jonathan A Disselhorst³, Laurent Corcos², Wim JG Oyen³, Lioe-Fee de
Geus-Oei³, Eric P Visser³, Dimitris Visvikis¹

¹INSERM, UMR 1101, LaTIM, CHRU Morvan, Brest, France

²INSERM, UMR 1078, Faculty of Medicine, Brest, France

³Department of Nuclear Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

⁴ Department of Nuclear Medicine, CHU Milétrie, Poitiers, France

Corresponding author : TIXIER Florent

LaTIM, INSERM UMR 1101

29609 Brest Cedex, France

Tel : +33 (0)298-018-175

Fax : +33 (0)298-018-124

Email : florent.tixier@univ-brest.fr

Short running title : comparison of FDG PET SUV and MRGlu measurements

ABSTRACT

[^{18}F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography (PET) is increasingly used for patient management, including therapy response monitoring and assessment as well as prognosis regarding overall and disease-free survival. Many quantitative indices can be used to characterize tumors in these images, such as the maximum of standardized radiotracer uptake (SUV_{max}), the metabolically active tumor volume (MATV), the total lesion glycolysis (TLG) or more recently proposed intra tumoral radiotracer distribution heterogeneity parameters. Although most considered PET data within this context are uptake images obtained from one static acquisition, images reflecting the radiotracer kinetics are sometimes considered. In particular, the metabolic rate of glucose (Ki) can be calculated with a standard two-tissue compartment model and Patlak analysis. The purpose of this study was to establish the potential differences between the static- and dynamic PET derived parameters. **Methods :** A dynamic FDG-PET/CT was performed in twenty therapy-naïve patients with limited-stage non-small cell lung carcinoma (NSCLC) of at least 30 mm planned for primary surgical resection. Both static and dynamic PET images were analyzed. SUV and Ki (Patlak influx constant) maps were generated. Two different tumor segmentation methods were used. The correlation between parameters obtained from the both types of images was also investigated by Spearman's rank correlation coefficient. **Results :** There was a significant correlation of each parameter between both static and dynamic images (ρ between 0.72 and 0.98) and the median of percentage difference was below the respective reproducibility limits of these measurements ($<10\%$). **Conclusion :** In NSCLC, parametric Ki and static SUV ^{18}F -FDG PET images provided similar and highly correlated results for most of the parameters considered.

INTRODUCTION

[^{18}F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography (PET) is increasingly used for tumor detection, initial staging, treatment monitoring and planning, therapeutic response evaluation, and prognosis(1-4). These evaluations are done by the extraction of many indices from baseline PET images or by comparison of pre and post treatment scan such as, from the most simple to more complex, the maximum of standardized uptake value (SUV_{max}), the metabolically active tumor volume (MATV), the total lesion glycolysis (TLG, defined as the product of MATV and its associated mean SUV (SUV_{mean})(5)), the covariance (SUV_{cov}), equal to the standard deviation (SD) of SUV (SUV_{SD}) divided by the mean (SUV_{mean})) and measurements of tracer local and regional heterogeneity using cumulative intensity histograms (6) or by textural features analysis (7). SUV_{max} from late static imaging typically 55-65 min after injection is the most commonly used parameter for ^{18}F -FDG PET quantification and patient management. However, this measurement does not provide a complete characterization of the tumor and may not always be a sufficiently accurate index for all clinical applications (8,9). Furthermore, ^{18}F -FDG PET features are sensitive to physiological parameters such as body composition and blood glucose concentration that may add confounding factors for inter and/or intra patient comparisons. Recently, more complex parameters requiring tumor delineation as prerequisite were investigated and were demonstrated to provide added predictive and prognostic values over SUVs, including when considering baseline scans only (11,12).

Whereas semi-quantitative SUVs from static whole body ^{18}F -FDG PET acquisitions are the most commonly used in clinical practice, an alternative consists in analyzing the radiotracer kinetics in order to provide additional quantitative information (12) Patlak analysis is a gold standard kinetic method requiring a dynamic PET scan for tissue time-activity concentration (TAC) curves and either arterial sampling or image derived data to obtain plasma TAC curves. These acquisitions are limited to one single bed position (13). Although this approach time consuming and in case of arterial sampling also very invasive, it can provide temporal information about the radiotracer uptake and quantitative information such as the metabolic rate of glucose (MRGlu). With the Patlak method, the maximum of Ki within a tumor (Ki_{max}) is used to denote the maximal value of the intensity histogram whereas the metabolic rate integrated over the volume (MRIV) is used to denote the dynamic equivalent of TLG in SUV images. The relation between Ki and the absolute glucose metabolic rate (Ki) is defined as : $\text{Ki} = \text{Ki} * [\text{plasma glucose concentration}] / \text{LC}$. The LC is a lumped constant to correct for metabolic differences between FDG and glucose and is different for different histological types, but can also vary spatially and temporary. Therefore most authors use a LC of 1.

Differences exist between static SUV and Ki images (14, 15). First of all, SUV images only reflect the total activity, therefore metabolized and unmetabolized FDG uptakes cannot be distinguished. SUV measurements are also strongly dependent on the duration between injection and data acquisition. In the Patlak analysis method the time integral of the input TAC divided by the plasma concentration is plotted on

the horizontal axis with the activity on the vertical axis, and SUV approximates this integral by normalization by patient's weight and injected dose. All these differences might induce discrepancies in the extraction of parameters from static SUV and MR-Glu images and therefore lead to different results when these parameters are used for patient management. Cheebsumon and colleagues recently observed that MATVs were different when delineated in static or dynamic FDG scans (16), and Visser et al observe that MATV from MRGlu maps were significantly smaller than SUV-based MATV (17). The magnitude of the difference being dependent on the robustness of the delineation method.

The Patlak model could be valuable for patient management despite of the time-consuming procedure which makes it difficult to be used in clinical practice. The purpose of this study was to investigate and quantify the actual level of differences between measurements obtained from static SUV and dynamic Ki images for a better understanding of the potential added value of the Patlak model for patient management in regard of the associated time-consuming procedure which limits its clinical use.

MATERIALS AND METHODS

Patients

A dynamic FDG-PET/CT was performed in twenty therapy-naïve patients with limited-stage non-small cell lung carcinoma (NSCLC) of at least 30 mm planned for primary surgical resection. The study was approved by the Medical Ethics Review Committee of The Radboud University Nijmegen Medical Centre and all patients gave a written informed consent. Patient characteristics are summarized in table 6.1.

¹⁸F-FDG PET acquisitions

All patients underwent dynamic PET acquisition performed in listmode for 60 min on a Biograph Duo scanner (Siemens Healthcare) in a single bed position (159 mm axial length) after intravenous injection of, on average, 3.3 MBq/kg body weight using a remote-controlled infusion pump (8 mL FDG at 0.2 mL/s followed by a 40 mL saline flush at 8.0 mL/s). A low-dose CT acquisition preceded the PET scan and was used for attenuation correction and anatomical reference.

PET data were reconstructed using a 45-frame protocol (10 s delay after ¹⁸F-FDG injection, 16 × 5s, 4 × 10s, 4 × 20s, 4 × 30s, 4 × 60s, 4 × 120s, 1 × 150s, 8 × 300 s). Each of the 45 frames was reconstructed using ordered subsets expectation maximization in two dimensions (OSEM2D) with 4 iterations and 16 subsets in a 256 × 256 × 53 image matrix (voxel size : 2.65 × 2.65 × 3.00 mm³) with an isotropic 5 mm full-width at

TABLE 6.1 – Patient characteristics (n=20). BMI : body mass index ; NSCLC : Non-small cell lung carcinoma ; R0 : resection margins free of tumour ; stdev : standard-deviation ; *p=0.193 for a 2-tailed one-sample t-test compared with reference mass activity of 3.45MBq/kg ; **one lesion was smaller than 30mm at final histology. It was larger than 30mm at CT due to surrounding organizing pneumonia.

<i>Parameter :</i>	<i>Value :</i>
Male [%] :	70
Mean age range [year] :	63.4 {44.3-77.8}
Mean body mass stdev [kg] :	78.2 {15.1}
Mean BMI stdev [kg/m²] :	26.0 {5.3}
Mean mass activity stdev [MBq/kg] :	3.32 {0.42}*
Median serum glucose level range [mmol/L] :	5.3 {4.5-7.7}
Location [%] :	
Right upper lobe	50
Right middle lobe	5
Right lower lobe	0
Left upper lobe	35
Left lower lobe	10
Treatment [%] :	
Lobectomy R0	85
Pneumonectomy R0	15
Histology (NSCLC) [%] :	
Squamous Cell carcinoma	60
Adenocarcinoma	30
- No mucinous differentiation	20
- Partially mucinous	5
- Mucinous differentiation	5
Sarcomatoid pleiomorph carcinoma	5
Neuro-endocrine carcinoma	5
Differentiation [%] :	
Poor	55
Moderate	30
Unknown	15
Mean Histological tumour diameter range [mm]	52.3 {15.0-85.0}**
TNM-classification [%] :	
T2N0M0 (stage IB)	30
T3N0M0 (stage IIB)	30
T2N1M0 (stage IIB)	40

half maximum (FWHM) 3D Gaussian filter. Randoms, scatter, attenuation and decay correction were applied.

For the SUV images the last timeframe of the dynamic series was used, which is 55-60 min p.i. of FDG. All voxel values [Bq/mL] were normalized to the administered activity [Bq] per bodyweight [g]. Residual activity in the infusion system was accounted for (i.e. SUV [g/mL]).

Parametric Ki images were generated using the Patlak linearization approach. For the tissue TAC curves, the images from frame 38-45 (i.e. 20-60min p.i.) were used. As plasma TAC curve, the mean activity concentration in a 3D manually drawn volume of interest in the thoracic ascending aorta was used (whole blood). The Ki [ml/g/min] of each voxel was determined using its tissue TAC and the image-derived whole-blood TAC. All parametric analyses were performed using the Inveon Research Workplace version 3 (Siemens Healthcare).

Image analysis

For all patients and on both the static SUV and parametric Ki images the MATV of the primary tumor was delineated using two different delineation strategies : an adaptive threshold taking into account the background intensity (AT(18)), and the automatic Fuzzy Locally Adaptive Bayesian (FLAB) algorithm (figure 6.2)(19). From these delineation methods, the following image-derived indices were extracted : metabolic volume (MATV), maximum value (SUV_{max} and Ki_{max}), volume-metabolic products TLG (or MRIV), and measures of heterogeneity (covariance coefficient, area under the curve (AUC) of the cumulative intensity histogram (6), local heterogeneity measurement (local homogeneity and local entropy) and regional heterogeneity measurements (intensity variability (IV) and size-zone variability (SZV)(7)). AUC and covariance were calculated considering all the voxels of the tumor and consequently provide global information of the tumor heterogeneity. IV and SZV were computed using matrices that link groups of voxels with similar intensity into the tumor and intensity of these groups and consequently provide regional information of the tumor heterogeneity. Finally local entropy and local homogeneity were computed using co-occurrences matrices that highlight intensity variations between contiguous voxels. The parameters obtained by these methods therefore provide local heterogeneity characterization. These heterogeneity characterization parameters were chosen based on previous results regarding reproducibility (20) and robustness (21) and were calculated by an home-made software.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using MedCalctm software, (MedCalc Software, Belgium). The parameters derived from the two types of images were compared using the Spearman's rank coefficient (ρ) and accuracy was described by 95% confidence in-

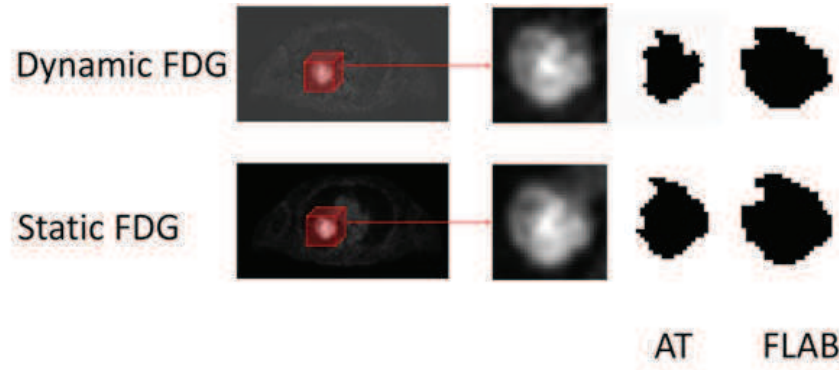


FIGURE 6.2 – Methodology of tumor selection and delineation with an adaptive threshold (AT) and a fuzzy locally adaptive Bayesian (FLAB) algorithm

tervals (CI). This non-parametric statistic is relevant for small samples and does not assume samples are normally distributed. This test allows analysis despite assuming each parameter follows the same distribution when obtained from a SUV or Ki images. A paired two-tailed Wilcoxon rank test was carried out to highlight significant differences between features derived from SUV and Ki images. The percentage difference was defined for each feature F by :

$$diff_F = \left(\frac{F_{SUV}}{F_{Ki}} - 1 \right) . 100\% \quad (6.1)$$

and was calculated for each feature except for SUV_{max} (or Ki_{max}) and TLG (or MRIV) which are not directly comparable between the two types of images as the units differ. The median and SD values of this difference were also considered for each parameter and provide information about differences between patients. Later results are writing as median \pm SD. P-values < 0.05 were considered significant.

RESULTS

Table 6.2 and 6.3 summarize the results of Spearman's rank correlation coefficient and percentage differences for FLAB and AT respectively. P-values and 95%CI of the Spearman's rank correlation coefficient are also provided.

The adaptive threshold method led to much smaller MATVs than FLAB, the difference being twice as high on Ki images ($-90 \pm 92\%$) vs. static SUV ones ($-48 \pm 127\%$). Although the different delineations methods resulted in greatly different MATVs, these volumes derived from static SUV and Ki images were similar, with low percentage difference independently on the delineation methods ($3.1 \pm 26.1\%$ and $5.8 \pm 21.2\%$ for FLAB and AT respectively), resulting in Spearman's rank correlation coefficients of 0.96 ($p < 0.0001$, 95%CI 0.90-0.99) and 0.98 ($p < 0.0001$, 0.95-0.99) for AT and FLAB respecti-

TABLE 6.2 – Spearman's rank correlation coefficient between features derived from Ki and SUV images obtained using the FLAB segmentation algorithm

FLAB					
	% median diff	SD	ρ	p-value	95% CI
MATV	3.1	26.1	0.96	<0.0001	0.90 to 0.99
AUC	-0.9	10.2	0.74	0.0002	0.45 to 0.89
Covariance	9.9	27.1	0.89	<0.0001	0.74 to 0.96
Homogeneity	-0.5	14.5	0.74	0.0002	0.44 to 0.89
Entropy	0.2	1.9	0.95	<0.0001	0.87 to 0.98
IV	-3.9	44.1	0.93	<0.0001	0.84 to 0.97
SZV	-4.4	14.7	0.97	<0.0001	0.93 to 0.99
SUV _{max} /Ki _{max}	-	-	0.90	<0.0001	0.76 to 0.96
TLG/IRMV	-	-	0.98	<0.0001	0.94 to 0.99

TABLE 6.3 – Spearman's rank correlation coefficient between features derived from Ki and SUV images obtained using the adaptive threshold segmentation algorithm

Adaptive					
	% median diff	SD	ρ	p-value	95% CI
MATV	5.8	21.2	0.98	<0.0001	0.95 to 0.99
AUC	-1.2	4.1	0.75	0.0001	0.47 to 0.90
Covariance	6.6	6.8	0.72	0.0003	0.41 to 0.88
Homogeneity	0.5	5.4	0.91	<0.0001	0.79 to 0.97
Entropy	0.6	4.4	0.94	<0.0001	0.85 to 0.98
IV	1.3	10.2	0.97	<0.0001	0.93 to 0.99
SZV	-5.0	14.5	0.98	<0.0001	0.96 to 0.99
SUV _{max} /Ki _{max}	-	-	0.90	<0.0001	0.76 to 0.96
TLG/IRMV	-	-	0.95	<0.0001	0.88 to 0.98

vely (figure 6.3A, and figure 6.4A & 6.4B).

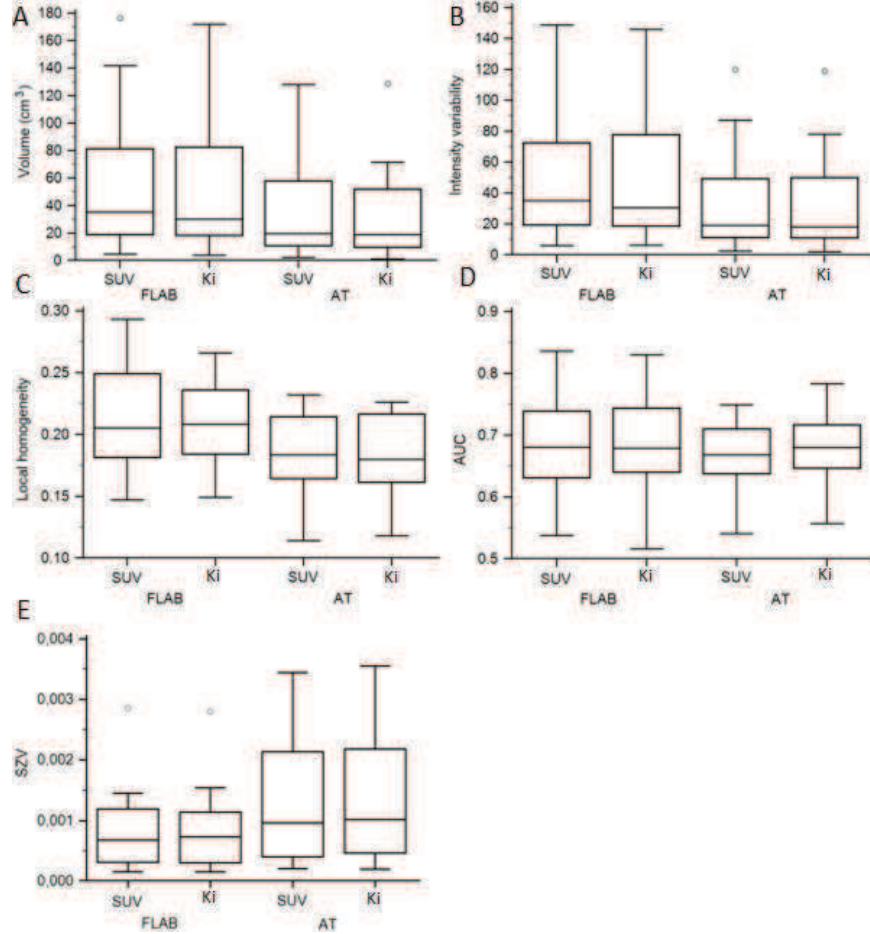


FIGURE 6.3 – Box-plot representation of parameters' values in function of images type and delineation method for MATV (A), intensity variability (B), local homogeneity (C), AUC derived from cumulative intensity histogram (D), and size-zone variability (E).

SUV_{max} extracted from static SUV images and $Kimax$ extracted from dynamic images were highly correlated ($\rho=0.9$, $p < 0.0001$, 95% CI 0.76-0.99) irrespective of the delineation method since it only concerns the single voxel with highest value. Similarly, TLG and RMIV were highly correlated with a Spearman's rank correlation coefficient of 0.98 (95% CI 0.94-0.99) and 0.95 (0.88-0.98) for FLAB and AT respectively ($p < 0.0001$).

For heterogeneity measurements derived from the MATV delineated using FLAB, median percentage differences between $0.2 \pm 1.9\%$ and -3.9 ± 44.1 were obtained. The highest difference was found for IV (figure 6.3B and figure 6.4C which had a Spearman's rank correlation coefficient of 0.93 ($p < 0.0001$, 95%CI 0.84-0.97) and the lowest for local entropy which had a Spearman's rank correlation coefficient of 0.95 ($p < 0.0001$, 95%CI 0.87-0.98). The lowest correlation (0.74, 95%CI 0.45-0.89, $p < 0.0002$) was found for the

homogeneity (figure 6.3C) and AUC (figure 6.3D and figure 6.4E), with a median percentage difference of $-0.5 \pm 14.5\%$ and $-0.9 \pm 10.2\%$ respectively. The highest correlation was found for the regional heterogeneity parameters SZV (figure 6.3E) with a correlation of 0.97 ($p < 0.0001$, 95%CI 0.93-0.99). This parameter had a median percentage difference of $-4.4 \pm 14.7\%$.

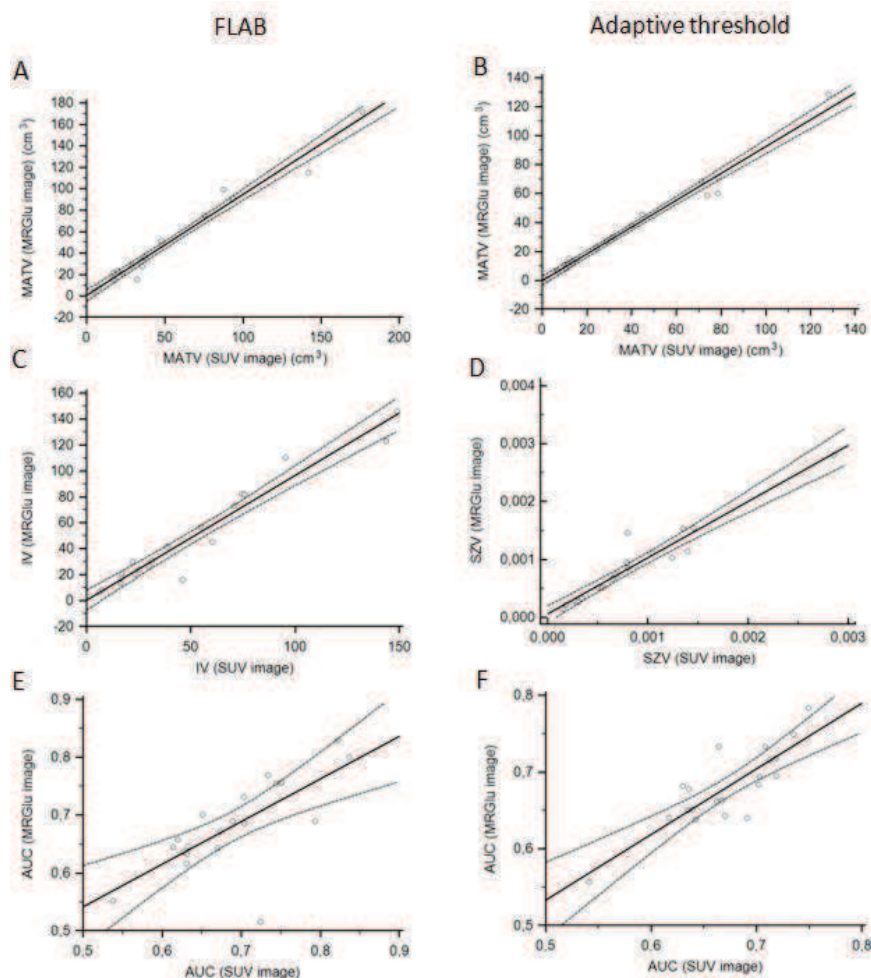


FIGURE 6.4 – Scatter diagrams with regression line (solid line) and associated 95% CI (curves above and below regression line represented upper and lower bounds of 95% CI) showing the correlation of MATV (A, B), intensity variability (C) size-zone variability (D) and AUC (E, F) for FLAB segmentation (A, C, E) and adaptive threshold (B,D,F).

When considering tumor delineation with AT the median percentage differences of heterogeneity parameters for the two kinds of images were between $-1.2 \pm 4.1\%$ and $-5.0 \pm 14.5\%$. The maximum was reported for SZV (figure 6.3E and figure 6.4D) with a Spearman's rank correlation coefficient of 0.98 ($p < 0.0001$, 95%CI 0.96-0.99) and the lowest for AUC (figure 6.3D and figure 6.4F) which had a correlation of 0.75 ($p = 0.0001$,

95%CI 0.47-0.90). The lowest Spearman's rank correlation coefficient was reported for covariance with a correlation of 0.72 ($p=0.0003$, 95%CI 0.41-0.88) and the maximum for SZV.

The regional heterogeneity parameter IV (figure 6.3B) also led to a high Spearman's rank correlation coefficient of 0.97 ($p<0.0001$, 95%CI 0.93-0.99) AT. For this parameter the median percentage differences was $1.3\pm 10.2\%$.

DISCUSSION

Regarding MATV, the two segmentation methods led to small differences between static SUV and Ki images, with differences under $6\pm 30\%$, although absolute volumes were different between the two methods. These variations are within the range of upper and lower reproducibility limits of tumor volume in PET imaging previously determined at $\pm 30\%$ for FLAB and 40-80% for AT (19). This is in contradiction with the previous work of Visser et al.(17) that had also compared MATVs derived from Ki images vs. static SUV images and found significantly smaller MATV on Ki images (23). However, in this study, a 3-dimensional isocontour at 50% of the SUV_{max} (or Ki_{max}) without background correction was used for tumor delineation. This approach has been demonstrated to lack robustness and to be very sensitive to the contrast within the images(19). The higher contrast in Ki images (24) may consequently explain these MATV differences that were not observed here since an adaptive threshold was used. Cheebsumon et al. (16) found similar results on NSCLC and gastrointestinal cancer with delineation performed by isocontour. They obtained a median of the percentage difference under 26% that was also under the reproducibility of the segmentation method when a fixed percentage threshold was used.

The uptake parameters in static and dynamic PET images showed significant and high correlation coefficients. This result was already reported for renal cell carcinoma metastases by Freedman et al (14) and for breast cancer by Doot et al. (25). They both found a high correlation ($r>0.95$) between SUV_{max} and Ki_{max} on a baseline scan. Freedman et al. made the hypothesis that the anti-VEGF used during treatment may have an effect on ^{18}F -FDG uptake and consequently on the arterial input function and on the unmetabolized fraction of ^{18}F -FDG. This hypothesis was recently confirmed by Vriens D et al (24).

To the best of our knowledge, our study is the first to compare uptake heterogeneity characterization parameters in static vs. dynamic PET images. Our results show that the percentage differences when considering ^{18}F -FDG PET heterogeneity measurements were very low but varied highly between different patients and within the reproducibility range of these measurements that was recently demonstrated (17).

We observed that the standard deviation of percentage differences for heterogeneity parameters derived from the MATVs delineated by FLAB were globally higher than those calculated on heterogeneity parameters extracted from AT segmentation. This can be explained by the fact that MATVs obtained with the AT method were much

smaller than those delineated with FLAB, because the AT was more restrictive and included in the MATV only the parts of tumor volume with highest activity, as already demonstrated in other studies (26) . As the MATVs were larger, it allowed for more variability in the heterogeneity characterization of the tumor uptakes.

These results suggest that with an efficient delineation method and rigorously standardized ^{18}F -FDG PET scanning, the Ki images do not provide significantly different information compared to static SUV images on a baseline scan, as far as the parameters under investigation in this study are concerned. It is however based on the hypothesis that unmetabolized component of ^{18}F -FDG is negligible at later times and the ratio of the injected dose by the patient weight is proportional to the area under the curve of the arterial input function. If a comparison between a baseline scan and an early or late scan is to be realized, for instance within the context of early response monitoring, these hypotheses may not be realistic anymore. In this case, Ki images may then provide useful additional information. For example, it has been recently demonstrated within the context of early therapy response prediction in locally advanced breast cancer that dynamic PET scans provided clinical added value over static SUV measurements, leading to significantly higher predictive accuracy (27). This study was however based on the comparison of SUV measurements only and did not include more advanced tumor characterization (volume, heterogeneity). On the other hand, within the context of patient management using the baseline scan only for prognosis and response prediction (6, 9,28) dynamic PET imaging might therefore be of limited added value.

Our study is limited by the small number of patients and only concerns NSCLC patients with large lesions (> 3 cm) which are known to be few metabolically active thus the background is extremely low and the fraction of unmetabolized FDG is also very low. Further validation studies are required in order to compare the actual predictive value of static vs. parametric PET images for patient response or overall survival.

CONCLUSION

In NSCLC, parametric Ki images and static SUV ^{18}F -FDG PET images provided similar and highly correlated results for most of the parameters considered in clinical practice when applied to MATV rigorously delineated on a baseline scan. Consequently, using either the SUV or the Ki may lead to similar results for patient management when this latter is performed outside the scope of sequential scans comparison.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by a grant from the Ligue Contre le Cancer (Finistere and Côtes d'Amor Committees), IFR148-ScInBioS, and a fellowship from the French Ministry of Education and Research.

REFERENCES

1. Czernin J, Benz MR, Allen-Auerbach MS. PET/CT imaging : the incremental value of assessing the glucose metabolic phenotype and the structure of cancer in a single examination. *Eur J Radiol.* 2010 ;73 :470-480.
2. Hossein J, Alavi A, Gambhir SS, 18F-FDG uptake in lung, breast, and colon cancers : molecular biology correlates and disease characterization. *J Nucl Med.* 2009 ;50 :1820-1827.
3. Grégoire V, Haustermans K, Geets X, Roels S, Lonneux M et al. PET-based treatment planning in radiotherapy : a new standard ? *J. Nucl Med.* 2007 ;48S :68S-78S.
4. Harry VN, Semple SI, Parkin DE, Gilbert FJ. Use of new imaging techniques to predict tumour response to therapy. *Lancet Oncol.* 2010 ;11 :92-102.
5. Ref d. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, et al. Tumor treatment response based on visual and quantitative changes in global tumor glycolysis using PET-FDG imaging. The visual response score and the change in total lesion glycolysis. *Clin Positron Imaging.* 1999 ;2 :159-171.
6. van Velden FHP, Cheebsumon P, Yaqub M, et al. Evaluation of cumulative SUV-volume histogram method for parameterizing heterogenous intratumoural FDG uptake in non-small cell lung cancer PET studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 ;38(9) :1636-1647.
7. Tixier F, Cheze Le Rest C, Hatt M, et al. Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline 18F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. *J. Nucl. Med.* 2011 ;52(3)369-378.
8. Wieder HA, Ott K, Lordick F, et al. Prediction of tumor response by FDG-PET : comparison of the accuracy of single and sequential studies in patients with adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007 ;34 :1925-1932.
9. Hatt M, Visvikis D, Pradier O, Cheze-le Rest C. Baseline 18F-FDG PET image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 ;38 :1595-1606.
10. Javeri H, Xiao L, Rohren E, et al. Influence of the baseline 18FDG positron emission tomography results on survival and pathologic response in patients with gastroesophageal cancer undergoing chemoradiation. *Cancer.* 2009 ;115 :624-630.
11. Rizk NP, Tang L, Adusumilli PS, et al. Predictive value of initial PET SUVmax in patients with locally advanced esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2009 ;4 :875-879.
12. Hoekstra CJ, Paglianiti I, Hoeksra OS, Smit EF, Postmus PE, Teule GJJ, et al. Monitoring response to therapy in cancer using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography : an overview of different analytical methods. *Eur J Nucl Med* 2000 ;27 :731-743.
13. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983 ;3 :1-7.

14. Freedman NMT, Sundaram SK, Kurdziel K et al. Comparison of SUV and Patlak slope for monitoring of cancer therapy using serial PET scans. *Eur J Nucl Med Imaging*. 2003 ;30 :46-53.
15. Weber WA. Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome. *J. Nucl. Med*. 2005 ;46 :983-995.
16. Cheebsumon P, van Velden FHP, Yaqub M, et al. Measurement of metabolic tumor volume : static versus dynamic FDG scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging Research*. 2011 ;1 :35.
17. Visser EP, Philippens ME, Kienhorst L, Jaanders JH, Corstens FH, de Geus-Oei LF, Oyen WJ. Comparison of tumor volumes derived from glucose metabolic rate maps and SUV maps in dynamic 18F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2008 ;49 :892-898.
18. Erdi YE, Mawlawi O, Larson SM, Imbriaco M, Yeung H, Finn R, Humm JL. Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. *Cancer*. 1997 ;80 :2505-2509.
19. Hatt M, Cheze-Le-Rest C, Turzo A, Roux C, Visvikis D. A Fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. *IEEE Trans on med imaging*. 2009 ;28 :881-893.
20. Hatt M, Cheze-le-Rest C, Aboagye EO, et al. Reproducibility of 18F-FDG and 3'-Deoxy-3'-18F-Fluorothymidine PET tumor volume measurements. *J Nucl Med*. 2010 ;51 :1368-1376.
21. Visser EP, Philippens MEP, Kienhorst L, et al. Comparison of tumor volumes derived from glucose metabolic rate maps and SUV maps in dynamic 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2008 ;46 :892-898
22. Sayre GA, Franc BL, Seo Y. Patient-specific method to generating parametric maps of Patlak without blood sampling or metabolite correction : a feasibility study. *Int. J. Mol Imaging*. 2011.
23. Doot RK, Dunnwal LK, Schubert EK, et al. Dynamic and static approaches to quantifying 18F-FDG uptake for measuring cancer response to therapy, including the effect of granulocyte CSF.
24. Vriens D, de Geus-Oei LF, Heerschap A, van Laarhoven HW, Oyen WJ. Vascular and metabolic response to bevacizumab-containing regimens in two patients with colorectal liver metastases measured by dynamic contrast-enhanced MRI and dynamic 18F-FDG-PET. *Clin Colorectal Cancer*. 2011 ;10 :E1-E5.
25. Tixier F, Hatt M, Cheze-le-Rest C, Le Pogam A, Corcos L, Visvikis D. Reproducibility of tumor uptake heterogeneity characterization through textural feature analysis in 18F-FDG PET imaging. *J Nucl Med*. 2012. 2012 ;53 :693-700.
26. Hatt M, Cheze-le Rest C, van Baardwijk A, Lambin P, Pradier O, Visvikis D. Impact of tumor size and tracer uptake heterogeneity in (18)F-FDG PET and CT non-small cell lung cancer tumor delineation. *J Nucl Med*. 2011 ;52 :1690-1697.
27. Dunnwald, L.K., et al. PET tumor metabolism in locally advanced breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy : value of static versus kinetic measures of fluorodeoxyglucose uptake. *Clin Cancer Res*. 2011 ;17 :2400-2409.
28. Hatt M, Visvikis D, Albarghach NM, Tixier F, Pradier O, Cheze-Le-Rest C. Prognostic value of 18F-FDG PET image-based parameters in oesophageal cancer and im-

impact of tumour delineation methodology. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011 ;38 ;1191-1202.

6.2.2 Discussion

Dans cet article nous avons tout d'abord montré que les délinéations obtenues par un seuillage adaptatif et l'algorithme FLAB donnaient des volumes métaboliquement actif de taille comparable sur les images dynamiques et statiques (différence inférieure à la reproductibilité de la mesure) contrairement à ce qui avait été trouvé par Sayre GA et al. en 2011 en utilisant un seuillage fixe[162].

La quantification de l'hétérogénéité sur les deux types d'images n'a également pas montré de différence significative entre les images dynamiques et statiques. Toutefois ces différences étaient légèrement inférieures dans le cas d'une segmentation par un seuillage adaptatif. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que les volumes considérés par le seuillage adaptatif étaient plus petits que ceux obtenus par FLAB laissant donc place à plus de variabilité par l'incorporation de plus de voxels situés aux bords de la tumeur et donc affectés par les effets de volume partiel.

Toutefois ces résultats ont été obtenus sur des examens TEP avant traitement et il conviendrait de vérifier si ces résultats sont encore valides sur des examens acquis lors du suivi des patients. En effet il a par exemple été montré que les anti-VEGF utilisés pendant le traitement avait un effet sur la fonction d'entrée artérielle et sur le pourcentage de ^{18}F -FDG non-métabolisé[163, 164].

En conclusion, dans cet article nous avons validé le fait que l'hétérogénéité du taux de métabolisme du glucose mesuré dans les images statiques normalisées en SUV fournit une bonne approximation de la réalité. Par conséquent, cette étude valide, pour des examens initiaux et dans le cadre de cancers du poumon, le fait d'utiliser des images SUV pour l'analyse de l'hétérogénéité en TEP.

6.3 Perfusion

6.3.1 Introduction

Depuis quelques années il est possible à l'aide de l'imagerie TDM dynamique utilisée avec injection d'agents de contraste, d'extraire des indices quantitatifs liés à la perfusion des tumeurs. Ces images permettent d'observer une courbe décrivant l'évolution de la radiodensité d'un tissu au cours du temps. A partir de cette information il est possible d'extraire 4 mesures quantitatives principales (voir figure 6.5) :

1. le volume sanguin obtenu par le calcul de l'aire sous la courbe,
2. le temps de transit moyen,
3. le temps au pic,
4. le débit sanguin obtenu par le ratio entre le volume sanguin et le temps au pic.

L'information extraite de ces images a montré son potentiel à mettre en avant la physiologie vasculaire et à fournir un marqueur in vivo de l'angiogenèse tumorale[165].

Dans ce contexte, nous avons voulu tester si la quantification de l'hétérogénéité mesurée sur l'imagerie TEP pouvait être associée avec ces paramètres de perfusion. Pour cela nous avons menée une étude sur 29 patients atteints de cancer colorectaux.

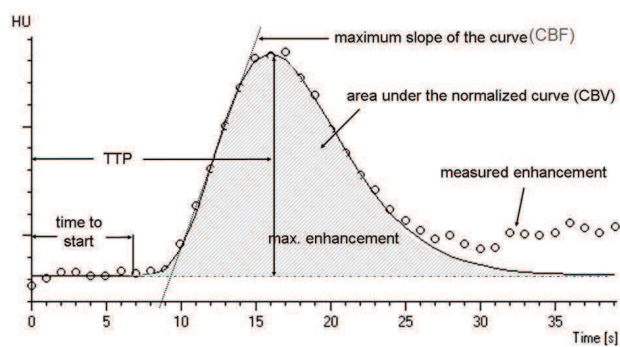


FIGURE 6.5 – Exemple d'une courbe de perfusion typique (source : <http://neuroangio.org>).

Cette étude a été soumise en 2013 à l'EJNM et est jointe à cette thèse (voir page suivante).

Correlation of intratumor ^{18}F -FDG uptake heterogeneity with perfusion CT derived parameters on colorectal cancer

Florent Tixier^{1,2}, Vicky Goh³, Ashley M Groves⁴, Mathieu Hatt¹, Adrien Le Pogam¹, Catherine Cheze Le Rest⁵, Dimitris Visvikis¹

¹INSERM, UMR 1101, LaTIM, CHRU Morvan, Brest, France

²INSERM, UMR 1078, Faculty of Medicine, Brest, France

³Division of Imaging Sciences and Biomedical Engineering, Kings College London, St Thomas Hospital, London, UK

⁴ Institute of Nuclear Medicine, UCL, Euston Rd, London, UK

⁵ Department of Nuclear Medicine, CHU Milétrie, Poitiers, France

Corresponding author : TIXIER Florent

LaTIM, INSERM UMR 1101

29609 Brest Cedex, France

Tel : +33 (0)298-018-175

Fax : +33 (0)298-018-124

Email : florent.tixier@univ-brest.fr

Short running title : PET heterogeneity highlights tumor perfusion

ABSTRACT

Application of textural features analysis to ^{18}F -FDG positron emission tomography (PET) images may inform on tumor tracer heterogeneity, and has been shown to reflect tumor outcome. A hypothesis is that ^{18}F -FDG PET texture features may reflect the physiological tracer distribution related to tumor perfusion. The purpose of our study was to investigate the correlations between ^{18}F -FDG PET heterogeneity parameters and vascular parameters derived from dynamic contrast enhanced CT obtained as an integrated ^{18}F -FDG PET/perfusion CT examination. **Methods :** Following IRB approval patients with proven colorectal cancer prospectively underwent integrated ^{18}F -FDG PET/Perfusion CT to assess the metabolic-flow phenotype. SUV and CT blood flow parametric maps were generated using commercial software (GE Healthcare) and PET images were exported off-line for heterogeneity analysis using in house software. Correlations between ^{18}F -FDG PET heterogeneity and Perfusion CT were assessed by Spearman's rank correlation analysis. **Result :** Blood flow visualization provided by perfusion CT images was significantly correlated with ^{18}F -FDG PET metabolically active tumor volume and also with local and regional heterogeneity for patients with stage III/IV tumors ($|\rho|$ between 0.66 and 0.78 for 6 parameters which had p-value under 0.01). **Conclusion :** The positive correlation with tumor blood flow indicates the heterogeneity of ^{18}F -FDG PET reflects to some extent tracer distribution and consequently indicates that ^{18}F -FDG PET heterogeneity may be associated with physiological processes such as vascularization.

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is associated with high morbidity, with a 5-year survival of below 50% for rectal cancer (1). In current clinical practice, clinicopathologic staging is used to identify patients who may benefit from neoadjuvant chemoradiation pre-operatively and adjuvant chemotherapy following surgery (2). However ^{18}F -FDG PET is becoming an increasingly established imaging modality in colorectal cancer for staging and response assessment (3). The prognostic and/or predictive value of PET derived parameters with regard to survival or early assessment of response to therapy (during or before treatment), has been the focus of several studies (4-6). For instance, extraction of parameters with significant predictive value from the baseline ^{18}F -FDG PET scan has been performed using metabolically active tumor volumes (MATV, the functional volume of the tumor as it can be seen and delineated on a PET image) (7).

There has also been increasing interest in the assessment of intra tumor radiotracer heterogeneity as there is an association between greater heterogeneity and patient outcome. This has been performed within the context of locally advanced esophageal cancer, or cervix and head and neck cancers (8). The characterization of intra tumor radiotracer heterogeneity can be categorized into global, regional (tumor sub-volumes) and local (a few voxels) scales. As ^{18}F -FDG PET images provides quantification of glucose metabolism, regional and local heterogeneity parameters, obtained via texture analysis, are expected to provide a characterization of underlying physiological tumor properties including necrosis, vascularization and angiogenesis (9,10).

A robust analysis of the FDG uptake heterogeneity within the tumor could therefore potentially allow the assessment of such physiological characteristics of the tumors. Association of FDG uptake heterogeneity with subjacent physiological processes cannot be performed intuitively or visually, because of the complex and high order nature of the involved parameters obtained through texture analysis parameters. Previous CT studies using dynamic contrast enhanced sequences to measure regional blood flow (BF), blood volume (BV), mean transit time (MTT) and permeability surface (PS) have suggested that this imaging technique highlights physiological vascular information and may provide an *in vivo* marker of angiogenesis in tumors (11) or can be useful for monitoring neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal carcinoma (12).

The main objective of this study was to investigate the correlation between ^{18}F -FDG PET derived parameters, including standardized uptake values (SUV) measurements, MATV and several heterogeneity parameters previously identified as predictive of response to chemoradiotherapy (13), and dynamic contrast enhanced CT (perfusion CT) based parameters (BF, BV, MTT and PS). The underlying assumption is that by establishing such correlation, a better understanding and physiological characterization of the various regional and local FDG parameters can be reached.

PATIENTS AND METHODS

Patients

Following ethical approval and informed consent adult patients with primary colorectal cancer were recruited prospectively from 2007 to 2010. In addition to standard staging examinations, eligible adult patients underwent an additional integrated ^{18}F -FDG PET-Perfusion CT examination prior to surgery, provided there were no contraindications for ^{18}F -FDG-PET and contrast enhanced CT (uncontrolled diabetes; pregnancy, previous reaction to intravenous contrast agent, renal impairment (serum creatinine $>120\mu\text{mol/L}$). The study population consisted of 30 patients (20-male; 11-females; mean age $68\pm9\text{y}$) : 17 patients had a Stage I or II, 13 had a stage III or higher disease. One of the stage II patients was removed from the analysis because it had a MATV 15 times larger than the mean MATV for these patients's stage. The patients' characteristics are summarized in Table 6.4.

TABLE 6.4 – Patient's characteristics

Characteristic	No. Of patients
Sex	
Male	19 (66)
Female	10 (34)
AJCC stage	
I	6 (21)
II	8 (28)
IIIb	5 (17)
IIIc	3 (10)
IV	7 (24)
TNM stage	
T1	0 (0)
T2	10 (34)
T3	16 (55)
T4	3 (10)
N0	19 (66)
N1	7 (24)
N2	3 (10)
M0	22 (76)
M1	7 (24)
Site	
Rectum	9 (31)
Caecum	7 (24)
Sigmoid	5 (17)
Colon	5 (17)
Rectosigmoid	2 (7)
Slenic flexure	1 (3)

^{18}F - FDG PET/CT

All patients underwent combined ^{18}F -FDG-PET/Perfusion CT on a dedicated integrated PET/64-detector-CT (Discovery VCT, GE Healthcare, Amersham, UK). Fasted patients received an injected dose of (190 MBq ^{18}F -FDG and imaging performed on average 75 min after injection. CT for attenuation correction was from the skull base

to upper thigh : 140kV, 40mAs, pitch 1.5, 3.75-mm detectors, 5-mm collimation. The PET static emission scan covering the same anatomical area was carried out in 2D mode, consisting of an emission scan of 8 minutes/bed position. Transaxial emission images of $5.47 \times 5.47 \times 3.27$ mm (in plane matrix size 128×128) were reconstructed using OSEM with two iterations and 28 subsets. The axial field of view was 148.75 mm. This was followed immediately by a perfusion CT examination (120kV, 60mA, axial mode, 2-second interval for first 40 seconds, then 5-second interval ; total acquisition : 150seconds ; effective dose : 9mSv ; 10 second delay from injection) which was acquired following intravenous iohexol (50mL, 350mg/mL iodine Omnipaque, GE Healthcare ; Chalfont St Giles,UK ; at 5mL/s).

Image analysis

PET

For each patient, primary tumors were identified on ^{18}F -FDG PET images by an experienced nuclear physician. Tumors were then delineated automatically using a previously validated fuzzy locally adaptive Bayesian (FLAB) algorithm (14). From these baseline PET images SUV_{max} and mean SUV within the delineated tumor (SUV_{mean}) were extracted. Also, the metabolic active tumor volume (MATV), the tumor lesion glycolysis (TLG) defined as the product of SUV_{mean} and MATV (16) the SUV coefficient of variation (SUV_{COV} , defined as the tumor standard deviation (SD) divided by SUV_{mean}), and the local and regional tumor heterogeneity parameters derived from textural analysis (13).

The heterogeneity parameters are listed, sorted by type, in Table 6.5. Features based on intensity histogram, such as SUV_{max} or covariance ($\text{SUV}_{mean}/\text{SUV}_{SD}$), provide global characterization of the uptake radiotracer within the tumors. Textural features analysis can provide a large number of parameters (13). In this study, we have included a limited number of texture parameters that have been previously shown to be both of interest (13) and reproducible (14). Parameters computed on intensity size-zone matrix (a matrix of correspondences between the intensity of homogenous areas and their size within the tumor), provide a description of the radiotracer uptake heterogeneity at a regional scale. For example, intensity variability (IV) is a measurement of the uptake variation between homogenous areas, whereas HISAE describes homogeneous areas characterized by a high uptake. Local features, extracted from co-occurrence matrices, such as entropy, homogeneity, correlation and dissimilarity, describe the local variation of the radiotracer uptake, consisting of one or a few voxels.

Perfusion CT

TABLE 6.5 – Texture type, scale and associated features

Type	Feature	Scale
Features based on intensity histogram	Maximum intensity (SUV_{max})	Global
	Mean intensity (SUV_{mean})	
	Standard Deviation (SUV_{SD})	
	Covariance (SUV_{Mean}/SUV_{SD})	
Features based on intensity-size-zone matrix	Size-zone variability (SZV)	Regional
	Intensity variability (IV)	
	High-intensity short-area emphasis (HISAE)	
	Low-intensity large-area emphasis (LILAE)	
Features based on co-occurrence matrices	Entropy	Local
	Homogeneity	

The Perfusion CT acquisition was assessed by an experienced radiologist using software based on distributed parameter analysis (Perfusion 3.0 ; GE Healthcare, Chalfont St Giles, UK). A processing threshold of -50 to 150HU was applied. A smoothed arterial-time enhancement curve was derived by placing a circular 20 mm² region of interest placed within the best-visualized artery. From the automatically generated parametric maps, tumor blood flow, blood volume, mean transit time and permeability surface was obtained by defining a tumor region of interest just within the tumor outline on all images where tumor was visible. The mean value was recorded for each of the four parameters.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using MedCalctm software, version 11.3.3.0 (MedCalc Software, Belgium). The comparisons between PET and perfusion CT parameters were carried out using Spearman's rank coefficient (ρ) and 95% confidence intervals (CI) for ρ were also obtained. Correlations were investigated considering stages I-II and III-IV separately because heterogeneity features are dependent on MATV and lower stages have smaller MATV than higher stages. An independent Student t-test was performed to determine the differences between perfusion CT and PET heterogeneity parameters. The ability to classify patients according to the MATV of their primary tumor with respect to staging was investigated using Mann-Whitney U tests as recommended for small and non gaussian distributed samples. P-values under 0.05 were considered significant.

RESULTS

Table 6.6 and 6.7 provide Spearman's rank correlation results and their associated p-value between perfusion CT derived parameters (BF, BV, MTT and PS) and PET derived heterogeneity parameters for respectively stage I/II and III/IV patients.

According to the Mann-Whitney U test a strong correlation between MATV and stage was found , as MATVs of early stage tumors (I/II) were significantly smaller than

TABLE 6.6 – Spearman's rank correlation coefficient between PET and CT perfusion parameters and theirs associated p-values for patients with stage I or II.

	Average PS		Average BF		Average BV		Average MTT		
	$ \rho $	p	$ \rho $	p	$ \rho $	p	$ \rho $	p	
HISAE	0.08	0.77	0.58	0.02	0.47	0.07	0.36	0.18	Regional heterogeneity parameters
IV	0.18	0.51	0.24	0.36	0.35	0.18	0.03	0.91	
SZV	0.26	0.33	0.19	0.49	0.14	0.61	0.16	0.55	
Homogeneity	0.26	0.32	0.30	0.26	0.08	0.77	0.26	0.34	Local heterogeneity parameters
Entropy	0.27	0.32	0.13	0.64	0.10	0.71	0.10	0.72	
SUV _{max}	0.34	0.20	0.32	0.23	0.54	0.03	0.04	0.88	Intensity histogram parameters
SUV _{mean}	0.22	0.41	0.29	0.28	0.44	0.08	0.08	0.76	
SUV _{SD}	0.34	0.19	0.28	0.29	0.50	0.05	0.01	0.97	
SUV _{COV}	0.40	0.13	0.16	0.56	0.18	0.51	0.02	0.95	
MATV	0.18	0.51	0.26	0.33	0.23	0.40	0.20	0.45	Others parameters
TLG	0.08	0.76	0.26	0.33	0.32	0.24	0.16	0.56	

TABLE 6.7 – Spearman's rank correlation coefficient between PET and CT perfusion parameters and theirs associated p-values for patients with stage III or IV.

	Average PS		Average BF		Average BV		Average MTT		
	$ \rho $	p	$ \rho $	p	$ \rho $	p	$ \rho $	p	
HISAE	0.29	0.33	0.70	0.008	0.47	0.11	0.58	0.04	Regional heterogeneity parameters
IV	0.14	0.65	0.75	0.003	0.34	0.25	0.59	0.03	
SZV	0.05	0.86	0.70	0.008	0.27	0.37	0.63	0.02	
Homogeneity	0.18	0.55	0.78	0.002	0.49	0.09	0.51	0.08	Local heterogeneity parameters
Entropy	0.03	0.93	0.66	0.014	0.28	0.35	0.58	0.04	
SUV _{max}	0.03	0.91	0.29	0.33	0.12	0.69	0.30	0.32	Intensity histogram parameters
SUV _{mean}	0.03	0.93	0.18	0.57	0.01	0.99	0.23	0.45	
SUV _{SD}	0.03	0.91	0.17	0.58	0.06	0.84	0.22	0.47	
SUV _{COV}	0.09	0.76	0.13	0.67	0.15	0.62	0.01	0.97	
MATV	0.04	0.89	0.71	0.007	0.31	0.30	0.62	0.02	Others parameters
TLG	0.13	0.68	0.50	0.08	0.25	0.40	0.44	0.13	

for higher stages (III/IV ; 31 ± 20 cm³ vs. 15 ± 10 cm³, $p=0.006$) (Figure 6.6).

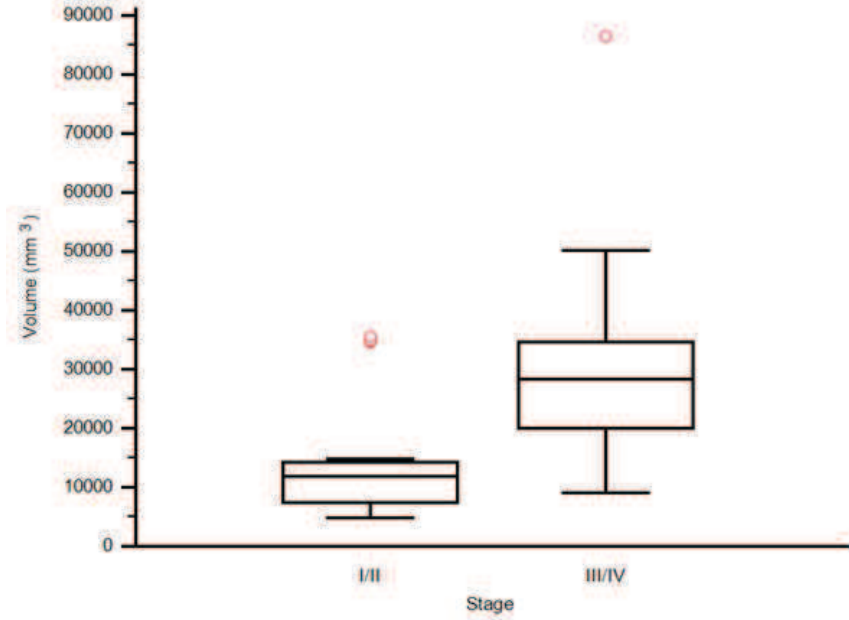


FIGURE 6.6 – Box plot representation of MATV values in function of patient staging (I or II versus III or IV).

For stage I or II patients, a significant correlation was found between BF and LILAE heterogeneity parameter ($|\rho|=0.59$; $p=0.02$) and also between MTT and SUV_{max} ($|\rho|=0.54$; $p=0.03$) or SUV_{SD} . ($|\rho|=0.50$; 0.05).

For stage III and IV patients, all local and regional heterogeneity parameters considered showed a strong and significant correlation with BF. For example, the IV regional heterogeneity parameters had a Spearman's rank correlation of 0.75 with a p-value of 0.003 (95% CI : 0.35 to 0.92) and the local homogeneity a Spearman's rank correlation of 0.78 with a p-value of 0.002 (95%CI : 0.40 to 0.93) (figure 6.7A and 6.7B). MATV was also significantly correlated with BF : ($|\rho|=0.71$, $p=0.007$, 95%CI : 0.26 to 0.90) (figure 6.7C). Global heterogeneity parameters, extracted from intensity histogram, were not found to be significantly correlated with BF. Scatter plot for the SUV_{max} is displayed on figure 6.7D. Local and regional heterogeneity measurements (except for the local homogeneity : $|\rho|=0.51$, $p=0.08$) were also significantly correlated with MTT. However these correlations were less strong than those obtained for BF. For example, the IV regional heterogeneity parameter had a Spearman's rank correlation of 0.59 with a p-value of 0.03 (95%CI : -0.86 to -0.06) and the local entropy a Spearman's rank correlation of 0.58 with a p-value of 0.04 (95%CI : -0.86 to -0.05) (figure 6.8A and 6.8B). MATV was also strongly correlated with MTT. A spearman's rank correlation of 0.62 with an associated p-value of 0.02 (95%CI : -0.87 to -0.11) was found for this parameter (figure 6.8C). No correlation was found between global heterogeneity parameters and MTT.

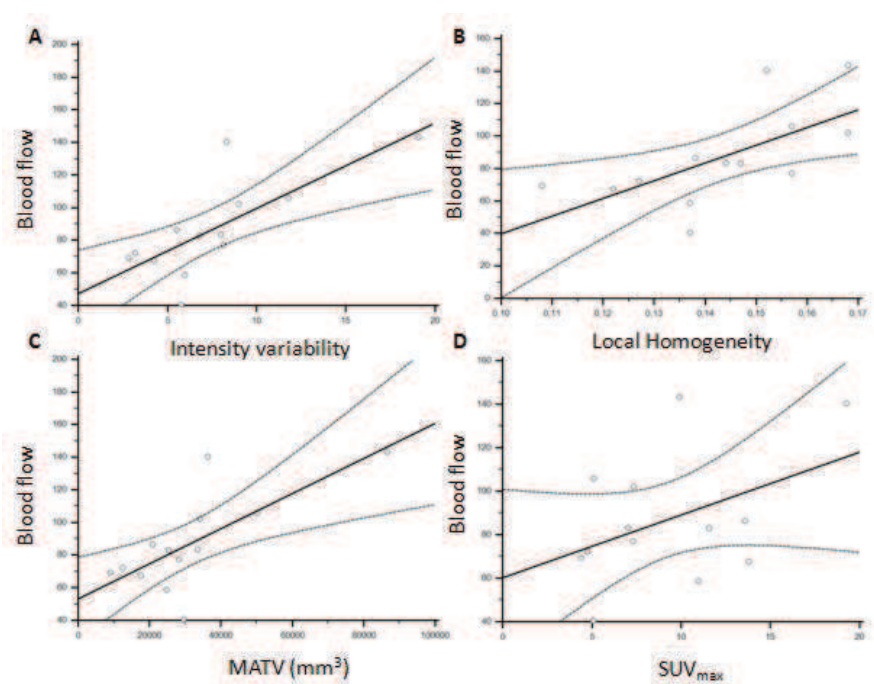


FIGURE 6.7 – Scatter diagrams with regression line (solid line) and associated 95% CI (curves above and below regression line represented upper and lower bounds of 95% CI) showing the correlation of BF with A) IV, B) local homogeneity, C) MATV, D) SUV_{max} .

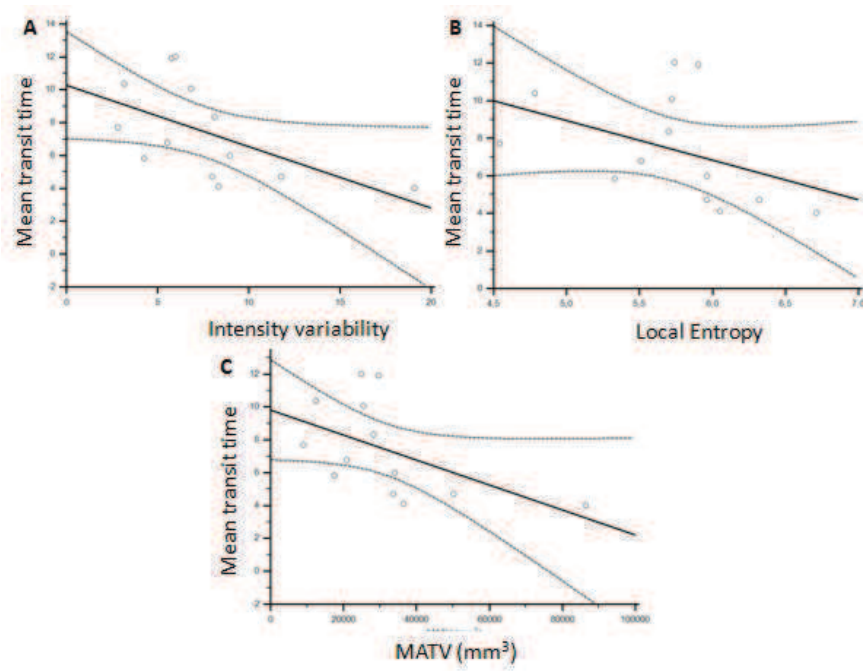


FIGURE 6.8 – Scatter diagrams with regression line (solid line) and associated 95% CI (curves above and below regression line represented upper and lower bounds of 95% CI) showing the correlation of MTT with A) IV, B) local entropy, C) MATV.

None of the parameters under investigation here were found to be correlated with PS and BV, independently of the considered stage.

DISCUSSION

This study assessed the correlations between global, regional and local PET measures of heterogeneity, and Perfusion CT parameters. Characterization of tumor heterogeneity is increasingly recognized as of potential clinical value. Recent studies showed that the quantification of intensity voxel arrangements in ^{18}F -FDG PET can provide useful prognostic and predictive factors (8, 13, 17). At a local level, parameters quantify the differences of intensity between contiguous voxels. At a regional level, parameters quantify relationships between homogenous areas of different intensities within the tumor.

Heterogeneity of ^{18}F -FDG uptake can be the results of many physiological processes, such as vascularization, perfusion, tumor aggressiveness, or hypoxia (18,19). To our knowledge, our study is the first to establish a correlation between PET ^{18}F -FDG uptake heterogeneity patterns and CT perfusion parameters, though several studies have investigated the correlation between standard FDG PET and various perfusion CT parameters in the past, which provide a global evaluation but do not quantify heterogeneity. These have been limited to standard SUV parameters (SUV_{max} or SUV_{peak}) as far as characterization is concerned, and have produced varying results dependent on tumor type and also tumor stage (20). For example, Janssen et al. found that highly perfused tumors had a higher FDG-uptake than relatively low perfused tumors in rectal cancer (21). Groves et al. showed that there was a significant positive correlation between tumor SUV and tumor perfusion normalized to cardiac output for breast cancer patients (22). Hirasawa et al. found an inverse significant correlation between tumor perfusion and glucose uptake in human head and neck tumors (23). Bisdas et al. have shown there is a significant correlation between SUV_{max} and BF and also between SUV_{mean} and PS for head and neck squamous cell carcinomas (24). Miles et al found that BF and metabolic relationships are not consistent in non-small cell lung cancer but depend on tumor size and stage with coupling of flow and metabolism in small tumors (25). Finally Goh et al. found that BF and tumor metabolism was linked for high tumor stage but not on stage I or II for colorectal cancer (26).

Our hypothesis in this study was that ^{18}F -FDG heterogeneity uptake may reflect underlying physiological processes within tumors (13, 17). BV and PS have been shown to be correlated with angiogenesis in colorectal tumor (11). In this study BV, which highlights the volume of circulating blood within the vasculature of a tumor, and provides a measure of 'functional vessel density', was only correlated with SUV_{max} and SUV_{SD} for early stage tumors (Stage I/II). This result might be explained by the fact that tracer delivery is more optimal in highly vascularized small tumors with higher ^{18}F -FDG radiotracer uptake. It is reasonable to hypothesize that in stage III/IV tumors, other phenomena may influence this effect and render this correlation not significant.

For stage I/II patients none of the other perfusion parameters were correlated with global heterogeneity measurements provided by intensity histograms. For these patients only the regional heterogeneity parameters characterizing high intensity areas associated with a low radiotracer uptake (HISAE) showed a significant correlation with BF, which reflects the flow in established large vessels (27). The absence of other correlation was likely due to the small size of tumors of stage I/II, for which the spatial resolution of the PET scanner does not allow for accurate characterization of ^{18}F -FDG tracer heterogeneity. Indeed, for tumors of stage I/II, since heterogeneity measurements are based on relationship between voxels, they are less applicable to small tumors spatially defined in the images by a very small number of voxels. When considering larger tumors of stage III/IV patients, several correlations were found between ^{18}F -FDG PET features and perfusion CT parameters. In terms of global parameters no significant correlation was found. However, MATV, local and regional heterogeneity parameters were significantly correlated with some perfusion parameters. These correlations were especially high for BF, which leads us to assume that ^{18}F -FDG PET local and regional heterogeneity measurements are associated with tumor vascularisation, similarly to BF.

Regarding MTT (equal to the BV/BF ratio), the same ^{18}F -FDG PET heterogeneity parameters (except for local homogeneity), were significantly correlated with BF, with however moderate coefficients (0.65 and 0.79 times less for, respectively, the homogeneity and the IV). This can be explained by the fact that BV was not significantly correlated with the considered PET features. Therefore the ratio of BV and BF can only be less correlated according to the Spearman's rank correlation for MTT.

Our study suffers from some limitations. First, the textural features analysis is not pertinent for small tumors defined by only a few voxels in the PET images. Therefore, the analysis had to be more focused on the stage III/IV tumors for which only 15 patients were available.

CONCLUSION

Some moderate significant correlations were found between BF and regional heterogeneity parameters and also between BV and histogram parameters (such as SUV_{max}). Significant correlation was observed between BF and MTT perfusion parameters acquired on DCE-CT images and the measurement of uptake heterogeneity patterns on ^{18}F -FDG PET images for stage III/IV patients. Our results confirm that ^{18}F -FDG PET local and regional heterogeneity are linked to tumor vascularisation measured by DCE-CT. FDG uptake heterogeneity patterns in the PET images may provide complementary information to perfusion parameters provided by DCE-CT.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by a grant from the Ligue Contre le Cancer (Finistere

and Côtes d'Amor Committees), IFR148-ScInBioS, and a fellowship from the French Ministry of Education and Research. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D et al. Adjuvant therapy in rectal cancer : analysis of stage, sex, and local control final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002 ;20(7):1744-1750.
2. Liebig C, Ayala G, Wilks J et al. Perineural invasion is independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009 ;27(31):5131-5137.
3. Chowdhury FU, Shah N, Scarsbrook AF, Bradley KM. [18F]FD PET/CT imaging of colorectal cancer : a pictorial review ; *Postgrad Med J.* 2010 ;86 :174-182.
4. Vikram R and Iyer RB. PET/CT imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of colorectal cancer. *Cancer Imaging* 2008 ;8 :S46-S51.
5. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Rudi J. PET-FDG as predictor of therapy response in patients with colorectal carcinoma. *Q J Nucl Med.* 2003 ;47 :8-13.
6. Hendlisz A, Golfopoulou V, Garcia C, et al. Serial FDG-PET/CT for early outcome prediction in patients with metastatic colorectal cancer undergoing chemotherapy. *Ann Oncol.* 2011 :23.
7. de Geus-Oei LF, Vriens D, van Laarhoven HW, van der Graff WT, Oyen WJ. Monitoring and predicting response to therapy with 18F-FDG PET in colorectal cancer : a systematic review. *J Nucl Med.* 2009 ;50S1 :43S-54S.
8. El Naqa I, Grigsby PW, Apte A, et al. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. *Pattern Recognit.* 2009 ;42 :1162-1171.
9. Basu S, Kwee TC, Gatenby R, Saboury B, Torigian DA, Alavi A. Evolving role of molecular imaging with PET in detecting and characterizing heterogeneity of cancer tissue at the primary and metastatic sites, a plausible explanation for failed attempts to cure malignant disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 ;38 :987-991.
10. Pugachev A, Ruan S, Carlin S, et al. Dependence of FDG uptake on tumor microenvironment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 ;62 :545-53.
11. Goh V, Halligan S, Daley F, et al. Colorectal tumor vascularity : quantitative assessment with multidetector CT – Do tumor perfusion measurements reflect angiogenesis ? *Radiology* 2008 ;249(2) :510-517.
12. Bellomi M, Petralia G, Sonzogni A et al. CT Perfusion for the monitoring of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal carcinoma. *Radiology* 2007 ;244 :486-493.
13. Tixier F, Cheze Le Rest C, Hatt M, et al. Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline 18F-FDG PET images predict response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. *J. Nucl. Med.* 2011 ;52(3):369-378.

14. Tixier F, Hatt M, Cheze-le-Rest C, Le Pogam A, Corcos L, Visvikis D. Reproducibility of tumor uptake heterogeneity characterization through textural feature analysis in 18F-FDG PET imaging. *J Nucl Med*. 2012. In Press.
15. Hatt M, Cheze le Rest C, Turzo A, Roux C, Visvikis D. A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. *IEEE Trans Med Imaging*. 2009 ;28 :881–893.
16. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, et al. Tumor treatment response based on visual and quantitative changes in global tumor glycolysis using PET-FDG imaging. The visual response score and the change in total lesion glycolysis. *Clin Positron Imaging*. 1999 ;2 :159-171.
17. van Velden FHP, Cheebsumon P, Yaqub M, et al. Evaluation of cumulative SUV-volume histogram method for parameterizing heterogenous intratumoural FDG uptake in non-small cell lung cancer PET studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 ;38(9) :1636-1647.
18. Rajendran JG, Schwartz DL, O'Sullivan J et al. Tumor hypoxia imaging with 18F fluoromisonidazole positron emission tomography in head and neck cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 ;12 :5435-5441.
19. Kunkel M, Reichert TE, Benz P, et al. Overexpression of Glut-1 and increased with oral squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2003 ;97 :1015-1024.
20. Rapoport M, Miles KA. Imaging vascular-metabolic relationships in tumors. *Diagnostic imaging Europe*. 2012 : ? ;11-14
21. Janssen MHM, Aerts HJWL, Buijsen J et al. Repeated positron emission tomography-computed tomography and perfusion-computed tomography imaging in rectal cancer : fluorodeoxyglucose uptake corresponds with tumor perfusion. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. 2012 :82 ;849-855.
22. Groves AM, Wishart GC, Shastry M, et al. Metabolic-flow relationships in primary breast cancer : feasibility of combined PET/dynamic contrast-enhanced CT. *European J Nucl Imaging* 2011 ;36 ;416-421.
23. Hirasawa S, Tsushima Y, Takei H, et al. Inverse correlation between tumor perfusion and glucose uptake in human head and neck tumors. *Acad Radiol*. 2007 ;14 ;312-318.
24. Bisdas S, Spicer K, Rumboldt Z. Whole-tumor perfusion CT parameters and glucose metabolism measurements in head and neck squamous cell carcinomas : a pilot study using combined positron-emission tomography/CT imaging. *AJNR AM J Neuroradiol*. 2008 ;29 ;1376-1381.
25. Miles KA, Griffiths MR, Keith CT. Blood flow-metabolic relationships are dependent on tumour size in non-small cell lung cancer : a study using quantitative contrast-enhanced computer tomography and positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 ;33 ;22-28
26. Goh V, Engledow A, Rodriguez-Justo M et al. The flow-metabolic phenotype of primary colorectal cancer : assessment by integrated 18F-FDG PET/Perfusion CT with histologic correlation. *J Nucl Med*. 2012 In Press.
27. Kan Z, Phongkitkarun S, Koyabashi S, et al. Functional CT for quantifying tumor perfusion in antiangiogenic therapy in a rat model. *Radiology*. 2005 ;237 ;151-158.

6.3.2 Discussion

Dans cette étude, en considérant l'ensemble des patients nous avons trouvé peu de corrélations significatives entre les paramètres de perfusion et la quantification de l'hétérogénéité. En revanche, en ne considérant que les patients ayant des stades III ou IV (15 patients), nous avons pu mettre en évidence des corrélations significatives.

Ainsi pour ces patients, les paramètres d'hétérogénéité sont fortement corrélés avec le débit sanguin (corrélation $|\rho|$ jusqu'à 0,78 pour l'homogénéité calculée sur les matrices de cooccurrences, $p=0,0002$) et modérément avec le temps de transit moyen (corrélation $|\rho|$ jusqu'à 0,63 pour le SZV calculée sur les matrices de zones d'intensité similaire, $p=0,002$). Cette corrélation, plus modérée avec le temps de transit moyen peut s'expliquer par le fait que ce paramètre est calculé à l'aide du ratio entre le débit sanguin et le volume sanguin qui n'a pas été trouvé corrélé aux paramètres d'hétérogénéité.

Comme il l'a déjà été montré[165] le débit sanguin mesuré sur les images TDM dynamique avec agent de contraste fourni un marqueur de l'angiogenèse. Par conséquent, les résultats de cette étude nous conforte dans l'idée que les paramètres d'hétérogénéité mesurés sur l'imagerie TEP peuvent potentiellement aussi représenter cette angiogenèse tumorale.

6.4 Conclusion

Ces deux études ont permis d'une part de montrer que la normalisation en SUV des images analysées fournissait une approximation satisfaisante de la réalité pour l'analyse de l'hétérogénéité en TEP. Toutefois ce résultat n'a été validé que sur des examens réalisés avant traitement. D'autre part, nous avons mis en évidence un lien entre la quantification de l'hétérogénéité en TEP et l'angiogenèse tumorale pour les patients de stade avancé. Ce deuxième résultat permet donc d'appuyer l'hypothèse que l'hétérogénéité observée sur ces images est en partie liée à la physiologie tumorale.

Quatrième partie

Discussion générale, conclusion et perspectives

Chapitre 7

Discussion générale, conclusion et perspectives

7.1 Discussion générale

Dans cette thèse nous nous sommes intéressés à la caractérisation des tumeurs. Nous avons vu dans une première partie que, même si l'origine clonale d'un cancer est généralement unique, les tumeurs ne se développent pas uniformément. Ceci est notamment dû à l'environnement tumoral (tissus avoisinant), à l'accumulation de mutations dans les cellules atteintes au cours du développement tumoral ainsi qu'aux phénomènes de néoangiogenèse, hypoxie, nécrose et métabolisme glucidique. Cet ensemble de facteurs peut entraîner une forte hétérogénéité intra-tumorale au niveau génétique et cellulaire.

D'autre part, l'imagerie TEP utilisée très couramment pour le diagnostic clinique, permet de fournir une image fonctionnelle 3D corps entier des patients, quantifiant un processus physiologique ciblé à l'aide d'un radiotraceur. Ces images fournissent donc une quantification de la biologie des tumeurs.

Cependant, il est impossible d'observer une cellule (dizaine de μm), ni même un vaisseau issu de la néoangiogenèse tumorale (centaine de μm) à l'aide d'une imagerie ayant une résolution spatiale de l'ordre de 5 mm.

Nous avons donc émis l'hypothèse que, même si le développement tumoral n'est pas uniforme, il peut être considéré comme tel à un niveau local. Par conséquent, chaque voxel contient une information moyennée des différents processus de la physiologie tumorale. En caractérisant l'hétérogénéité tumorale observée sur les images TEP on aurait donc accès à une « signature » biologique de la tumeur accessible via l'imagerie. C'est sur cette hypothèse que s'est fondé ce travail de thèse.

Nous avons dans un premier temps développé un outil utilisant l'analyse de texture afin d'extraire des informations quantitatives des images TEP. Cette méthode nous a semblé appropriée, car elle permet de quantifier efficacement des hétérogénéités relativement complexes et à différentes échelles. On a donc parlé d'hétérogénéité locale pour les quantifications faisant intervenir le voisinage de chaque voxel et d'hétérogénéité régionale pour les paramètres quantifiant des relations entre des groupes de voxels. Enfin,

on a parlé d'hétérogénéité globale pour des paramètres extraits directement du volume entier à partir de l'histogramme d'intensité (exemple : covariance).

Cette thèse a permis d'évaluer à quel point cette quantification était reproductible. Une analyse menée sur des patients atteints de cancer de l'œsophage a permis de réduire le nombre de paramètres d'hétérogénéité qui pouvaient être utilisables. Une autre analyse a été réalisée afin d'évaluer l'impact de la méthode de segmentation des tumeurs et de la correction de l'effet de volume partiel sur ces paramètres. Les résultats de ces deux études ont permis d'identifier quels paramètres locaux et régionaux sont susceptibles d'être utilisés avec confiance sur l'imagerie TEP.

A partir de ce sous ensemble de paramètres identifiés et de l'hypothèse préalablement posée nous avons supposé que si ces paramètres donnaient une « signature » biologique des tumeurs ils pourraient renseigner sur l'efficacité des traitements, le risque de récurrence et la probabilité du temps de survie des patients. Effectivement, par exemple, un patient atteint d'une tumeur très infiltrante aura sûrement une probabilité de récurrence élevée et un patient avec une tumeur très hétérogène aura peu de chance de répondre efficacement à une radiothérapie avec une dose déposée uniformément sur la tumeur. Afin de valider ces hypothèses nous avons mené une étude sur la prédiction de la réponse thérapeutique à partir des paramètres d'hétérogénéité extraits des examens pré-traitement pour des patients atteints d'un cancer de l'œsophage. Nous avons également mené une deuxième étude sur des patients atteints de cancers ORL afin d'essayer de prédire sur les examens pré-traitement le risque de récurrence locale et la valeur pronostique de ces paramètres pour la prédiction de la survie globale et sans récurrence. Les résultats obtenus ont permis de conforter ces hypothèses sur les groupes analysés.

Pour mieux comprendre les relations entre ces paramètres et la biologie tumorale nous avons alors réalisé une étude sur des images TEP prenant en compte la cinétique de la fixation du radiotracer et donnant une visualisation non approximée du métabolisme glucidique (images réalisées avec du ^{18}F -FDG) comme c'est le cas sur les images statiques normalisées en SUV. La forte corrélation obtenue, pour des images de diagnostic, entre ces paramètres extraits des deux types d'images a permis de conforter notre hypothèse. De plus, nous avons également mené une étude pour analyser la corrélation entre des paramètres de perfusion, démontrés comme étant des marqueurs de la néoangiogenèse tumorale, et les paramètres d'hétérogénéité issus des images TEP. La corrélation trouvée entre ces deux types de paramètres renforce également l'hypothèse émise en montrant que cette hétérogénéité en TEP permet une quantification de l'angiogenèse tumorale.

Nous avons, dans cette thèse, proposé une caractérisation de l'hétérogénéité des tumeurs sur des images TEP et validé l'utilisation de certains de ces paramètres dans des cadres spécifiques. Parmi cet ensemble de paramètres, un petit nombre d'entre eux démontrés comme robustes et reproductibles, ont montré un vrai potentiel pour la prédiction de la réponse thérapeutique des patients, la prédiction de la récurrence et l'évaluation de la survie des patients.

Parallèlement, de nombreuses études menées par d'autres centres de recherche se sont focalisées sur l'hétérogénéité tumorale des images TEP. En 2010, Galavis et al.[127] ont démontré que certains de ces paramètres étaient robustes au mode d'acquisition et aux paramètres de reconstruction. En 2012, Willaime et al.[149] ont trouvé des résultats

concordants sur la reproductibilité de ces paramètres sur des images ^{18}F -FLT de cancer du sein. Ils ont également montré que certains de ces paramètres pouvaient fournir une information sur la réponse thérapeutique à la chimiothérapie néo-adjuvante. D'autres études ont également montré que ces paramètres pouvaient prédire la réponse thérapeutique et/ou être des facteurs pronostiques de la survie pour de nombreux types de cancers[166, 126, 124, 144, 151, 167, 168, 160]. Finalement, Davnall et al. ont effectué une revue sur l'analyse de l'hétérogénéité avec diverses modalités d'imagerie (TDM, IRM et TEP) et son utilité pour la pratique clinique[169].

7.2 Conclusion

Nous avons, dans cette thèse, proposé une caractérisation de l'hétérogénéité des tumeurs sur des images TEP et validé l'utilisation de certains de ces paramètres dans des cadres spécifiques. Parmi ce sous ensemble validé, un certain nombre d'entre eux ont montré un vrai potentiel pour la prédiction de la réponse thérapeutique, la prédiction de la récurrence et l'évaluation de la survie des patients. Malgré l'absence de validation biologique, cette thèse a également permis de mettre en évidence que l'hétérogénéité des images TEP est vraisemblablement le reflet de caractéristiques physiologiques de la biologie des tumeurs.

Toutefois, ces résultats ont été obtenus sur des groupes de patients réduits, très homogènes, avec des traitements communs et pour seulement quelques types de cancers. De plus un certain nombre de paramètres d'hétérogénéité ont été identifiés comme étant très corrélés entre eux et avec le volume métaboliquement actif. Par conséquent l'hétérogénéité des images TEP semble être utile dans les cas étudiés mais nécessite encore de nombreuses validations pour son utilisation en clinique ce qui offre de larges perspectives à cette thèse.

7.3 Perspectives

Cette thèse a permis de mettre en évidence la pertinence et le potentiel que pouvait offrir la caractérisation de l'hétérogénéité des images TEP par l'analyse de texture. Toutefois, dans cette thèse nous n'avons pas présenté :

- l'apport potentiel de ces paramètres sur les indices couramment utilisés en clinique et comment les combiner
- l'utilité d'autres radiotraceurs que le ^{18}F -FDG et l'apport d'une analyse multi-traceurs de l'hétérogénéité
- l'analyse spatiale de l'hétérogénéité (la quantification de l'hétérogénéité locale et régionale des tumeurs sont des moyennes de l'hétérogénéité à ces niveaux sur l'ensemble de la tumeur)
- une caractérisation précise de ce que visuellement ces paramètres sont capables de quantifier
- une validation à l'aide de données biologique (puces à ADN, qPCR) de ce que caractérisent les paramètres d'hétérogénéité

7.3.1 Etude multi-traceurs et hétérogénéité spatiale

Dans cette thèse nous avons mené plusieurs études sur la quantification de l'hétérogénéité en TEP sur des images utilisant du ^{18}F -FDG comme radiotraceur. Ce traceur est le plus communément utilisé en oncologie mais depuis quelques années d'autres radiotraceurs tel que le ^{18}F -MISO, le ^{18}F -FLT et le ^{18}F -Galacto-RGD ciblant respectivement l'hypoxie, la prolifération cellulaire et l'angiogenèse sont de plus en plus utilisés dans le cadre d'études cliniques et en routine dans certains cas spécifiques (voir partie 2.3.3.1).

Comme dans cette thèse nous avons obtenu des résultats permettant de supposer que la quantification de l'hétérogénéité des images TEP fournissait une vision de l'activité des différents processus de la physiologie tumorale, il serait intéressant d'effectuer des études comparant la quantification de l'hétérogénéité obtenue avec différents radiotraceurs.

Pour cela nous avons étudié (1) 15 patients ayant eu des examens ^{18}F -FDG et ^{18}F -Galacto-RGD ainsi que (2) 10 patients ayant eu des examens ^{18}F -FDG et ^{18}F -MISO à quelques jours d'intervalle et sans aucun traitement entre l'acquisition des deux images. Nous avons dans le premier cas effectué une segmentation des volumes tumoraux avec FLAB sur les deux types d'images considérées (voir figure 7.1) et dans le deuxième cas effectué la segmentation FLAB uniquement sur l'image au ^{18}F -FDG et reporté le volume sur l'image ^{18}F -FMISO (voir figure 7.2).

Nous avons pu dans la première étude mettre en évidence des corrélations significatives (corrélation entre 0,66 et 0,94; $p < 0.002$) entre les paramètres d'hétérogénéité reproductibles extraits des deux types d'imagerie. Sur la deuxième étude, pour les paramètres caractérisant l'hétérogénéité locale, seule l'homogénéité et l'entropie ont été trouvés significativement corrélés ($r=0,68$ et $r=0,70$ respectivement; $p < 0.03$). Les paramètres caractérisant l'hétérogénéité régionale qui sont les plus reproductible ont également montré être significativement corrélés lorsqu'ils sont calculés sur ces deux types d'image (corrélation entre 0,64 et 0,97; $p < 0,05$).

Ces résultats, obtenus sur seulement quelques patients, suggèrent que des corrélations significatives existent entre les paramètres d'hétérogénéité calculés sur plusieurs radiotraceurs différents. Cette corrélation est cependant modérée sur certains paramètres et l'utilisation d'une imagerie multi-traceurs pourrait permettre d'ajouter de l'information pour la caractérisation des tumeurs. Il serait intéressant également d'évaluer si cet ajout d'information peut avoir un impact significatif sur la prise en charge des patients (prédiction de la réponse thérapeutique, de la survie, ...).

Notons aussi que les paramètres de texture présentés précédemment permettent de fournir une information quantitative de l'hétérogénéité des tumeurs. Cette quantification peut être réalisée à différentes échelles selon les matrices utilisées. Cependant, que se soit pour l'hétérogénéité dite « locale » ou « régionale », les paramètres calculés fournissent une valeur moyenne de cette hétérogénéité sur toute la tumeur. En effet, les matrices considérées donnent une information sur les relations existantes dans la région d'intérêt (ici, la tumeur dans son ensemble). Il est donc impossible par cette méthode d'avoir une information sur la localisation de ces hétérogénéités, ce qui pourrait être utile dans le cas d'une analyse multi-traceur.

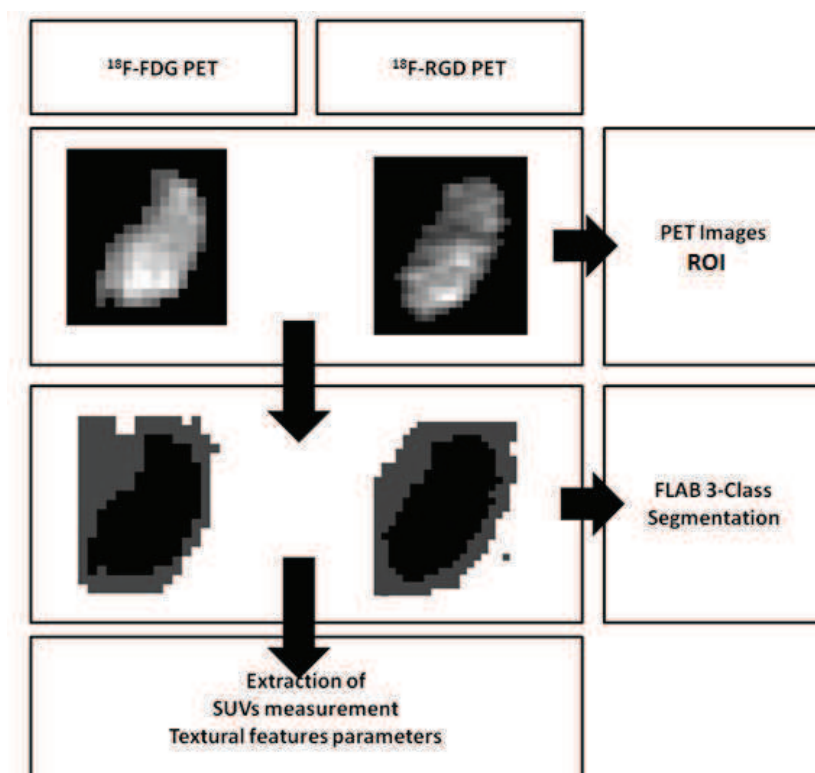


FIGURE 7.1 – Extraction des paramètres d'hétérogénéité sur les images ¹⁸F-FDG et ¹⁸F-Galacto-RGD.

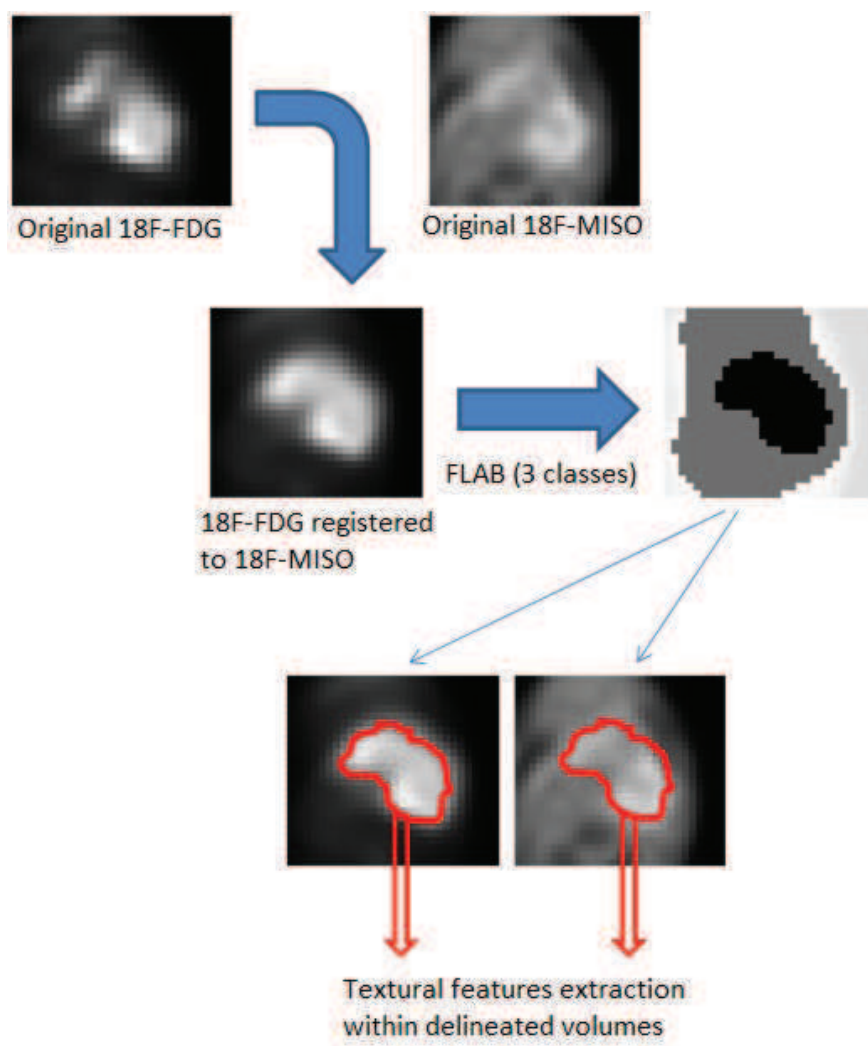


FIGURE 7.2 – Extraction des paramètres d'hétérogénéité sur les images ^{18}F -FDG et ^{18}F -MISO.

Nous avons donc commencé à mettre en place une stratégie permettant d'avoir une information spatiale sur la localisation des hétérogénéités de l'image. Pour cela à partir d'une image initiale il est possible, à l'aide d'une fenêtre glissante que l'on déplace sur l'ensemble de la tumeur, de calculer les paramètres caractérisant l'hétérogénéité locale pour chaque position de cette fenêtre. Ainsi, on peut donc construire une carte d'hétérogénéité pour chacun des paramètres calculés. Ces cartes d'hétérogénéité représentent l'hétérogénéité observée au voisinage de chaque voxel de la ROI. Lorsqu'elles sont calculées pour un paramètre donné à partir de deux images TEP avec deux radiotraceurs différents, il est possible (si les deux images initiales ont été recalées entre elle) d'obtenir une carte de différence. Cette carte de différence permet d'observer visuellement les zones tumorales pour lesquelles l'hétérogénéité locale varie en fonction du processus ciblé par le radiotraceur utilisé. Il est également possible d'extraire des paramètres quantitatifs de ces cartes grâce à l'analyse de l'histogramme d'intensité.

Cette approche pourrait permettre d'avoir une caractérisation plus précise de l'hétérogénéité tumorale et être utile pour des applications de dose-painting. Elle constitue donc une des perspectives majeures de cette thèse.

7.3.2 Utilisation de données synthétiques

Une autre perspective de cette thèse serait d'analyser les paramètres d'hétérogénéité en TEP sur des données simulées réalistes afin de mieux comprendre ce que visuellement ces paramètres sont susceptibles de quantifier.

Nous avons déjà commencé à effectuer ce type d'analyse sur 8 tumeurs sphériques (3 sphères homogènes de différents diamètres, 4 sphères avec différents schémas spatiaux d'hétérogénéité, 2 sphères avec une hétérogénéité identique mais dans des régions différentes) incluses dans des fantômes NCAT [170] et obtenu des images TEP simulées grâce à l'outil de simulation GATE (Geant4 Application for Tomography Emission) permettant de simuler au niveau des particules toutes les interactions de la physique de l'acquisition et reconstruites avec l'algorithme OPL-EM [171, 172]. Le processus de modélisation et d'analyse des paramètres d'hétérogénéité est présenté dans la figure 7.3.

Cette étude a permis d'identifier des variations jusqu'à 150% pour les paramètres caractérisant l'hétérogénéité régionale et 70% pour ceux caractérisant l'hétérogénéité locale en faisant varier la taille des sphères homogènes. Cependant ce résultat est à interpréter avec précaution : effectivement les outils développés dans cette thèse servent à caractériser l'hétérogénéité. En considérant des sphères parfaitement homogènes, l'hétérogénéité résultante est donc une caractérisation du bruit. Néanmoins, ce résultat permet de montrer qu'il y a visiblement une corrélation entre le volume tumoral et la valeur des paramètres d'hétérogénéité, sans pour autant pouvoir la quantifier.

Les sphères contenant de 1 à 4 hétérogénéités ont permis de montrer une croissance significative de la valeur des paramètres, préalablement identifiés comme étant reproductibles et caractérisant l'hétérogénéité tumorale.

Finalement, nous avons montré que tous ces paramètres n'étaient pas sensibles à l'emplacement de l'hétérogénéité dans la tumeur.

Il serait intéressant d'étendre ce type d'analyse sur une plus vaste base de données

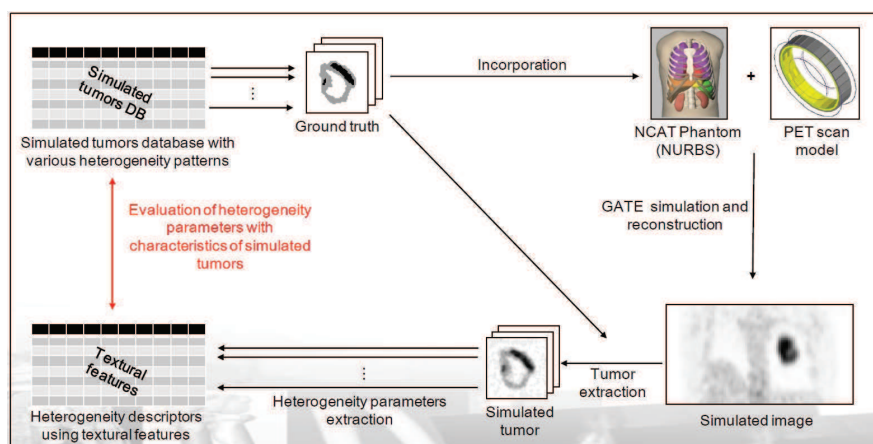


FIGURE 7.3 – Processus de modélisation et d'analyses des paramètres d'hétérogénéité

de tumeurs simulées afin d'obtenir des interprétations plus précises des paramètres et notamment, de leurs dépendances par rapport au volume tumoral.

7.3.3 Analyse génomique

Afin de valider que ces paramètres issus de l'imagerie TEP peuvent avoir un lien avec la biologie tumorale, il serait intéressant d'établir les corrélations entre le niveau d'expression de gènes intervenant dans des voies liées au cancer et la quantification de l'hétérogénéité en TEP.

Pour cela nous avons déjà débuté deux analyses. Une première étude rétrospective sur 10 patients atteints de cancers colorectaux sur lesquels nous avons analysé par qPCR l'altération du niveau d'expression de gènes intervenant dans des voies liées au cancer, à l'apoptose, au métabolisme médicamenteux et à la voie wnt (participant au contrôle de la prolifération cellulaire). Nous avons également débuté une étude prospective sur 40 patients ORL dont l'analyse génomique est en cours de réalisation à l'aide de puces à ADN.

Nous espérons avec ces deux études pouvoir trouver des corrélations entre des profils d'expression génique et des quantifications sur l'imagerie TEP comme cela avait déjà été fait en 2007 par Segal et al. [173] dans une étude publiée dans Nature Biotechnology montrant qu'une combinaison de caractéristiques extraites d'images TDM de cancer du foie pouvait refléter jusqu'à 78% des profils d'expression liés à la prolifération cellulaire et aux fonctions hépatiques.

Glossaire

^{18}F -FDG : [^{18}F]-2-fluoro-2'-deoxyglucose
 ^{18}F -FLT : [^{18}F]-fluorothymidine
 ^{18}F -FMISO : [^{18}F]-Fluoromisonidazole
5-FU : 5-fluorouracile
AcétylCoA : Acétyl coenzyme A
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AJCC : American Joint Committee on Cancer
Ang : Angiopoietin
ARN : Acide Ribonucléique
ASC : American Cancer Society
ATM : Ataxia Telangiectasia Mutated (gene)
ATP : Adenosine-5'-triphosphate
BRCA : Breast Cancer-Associated (gene)
CDK : Cyclin-dependent kinase
CKI : Cyclin-dependent Kinase Inhibiteur
CTV : Clinical Target Volume
EJNMMI : European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer
EVP : Effets de Volume Partiel
FCM : Fuzzy-C-Means
FDDNP : 2-(1-6-[(2-[^{18}F]Fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthylethylidene)malononitrile
FGF : Fibroblast Growth Factor
FLAB : Fuzzy Locally Adaptive Bayesian
FWHM : Full Width at Half Maximum
GAP : GTPas-Activating Protein
GDP : Guanosine Diphosphate
GLUT : Glucose Transporter
GTP : Guanosine Triphosphate
GTV : Gross Tumor Volume
HBV : Hepatitis B Virus (virus de l'hépatite B)
HCFA : Health Care Financing Administration
HIE : High Intensity Emphasis
HILAE : High Intensity Large Area Emphasis
HILRE : High Intensity Long Run Emphasis

HISAE : High Intensity Small Area Emphasis
HISRE : High Intensity Short Run Emphasis
HIV : Human Immunodeficiency Virus (virus du SIDA)
HR : Hazard Ratio
IGF : Insulin-like Growth Factor
IL : Interleukine
IM : Internal Margins
IMRT : Intensity Modulated Radiotherapy
INCa : Institut National du Cancer
INF : Interferon
INK4 : Inhibitor of cyclin-dependent Kinase 4
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IV : Intensity Variability
JNM : Journal of Nuclear Medicine
LAE : Large Area Emphasis
LIE : Low Intensity Emphasis
LILAE : Low Intensity Large Area Emphasis
LILRE : Low Intensity Long Run Emphasis
LISAE : Low Intensity Small Area Emphasis
LISRE : Low Intensity Short Run Emphasis
LOR : Line Of Response
LRE : Long Run Emphasis
MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase
Mdm2 : Murine Double Minute 2 (gene)
MLH : MutL homologue
MSH : mutS homologue
MMR : DNA Mismatch Repair
NADH : Nicotinamide Adenine Dinucleotide
NCAT : NURBS-based cardia-torso NCI : National Cancer Institute
ORL : Oto-Rhino-Laryngée
OPL-EM : One-Pass List-mode Expectation Maximization
OSEM : Ordered Subsets Expectation Maximization
PDGF : Platelet-Derived Growth Factor
PERCIST : PET Response Criteria in Solid Tumors
PETT : Positron Emission Transaxial Tomograph
PPS : Programme Personnalisé de Soins
PSF : Point Spread Function
PTV : Planning Target Volume
qPCR : quantitative Polymerase Chain Reaction
RAMLA : Row-Action Maximum-Likelihood Algorithm Ras : Rat sarcoma (protein)
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RLV : Run Length Variability
ROI : Region Of Interest

RP : Run Percentage
SAE : Small Area Emphasis
SM : Setup Margins
SRE : Short Run Emphasis
SUV : Standardized Uptake Value
SWOG : SouthWest Oncology Group
SZV : Size Zone Variability
TDM : tomodensitométrie
TEMP : Tomographie d'émission monophotonique
TEP : Tomographie par émission de positons
TIMP : Tissue Inhibitors of Metalloproteinases
TKI : Tyrosine Kinase Inhibitor
TLG : Tumor Lesion Glycolysis
TNM : Tumor – lymph Nodes – Metastasis
TOF : Time Of Flight
UCLA : University of California, Los Angeles
UICC : Union for International Cancer Control
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
WHO : World Health Organization
ZP : Zone Percentage

Bibliographie

- [1] J. Ferlay, H. Shin, F. Bray, D. Forman, C. Mathers, and D. Parkin, "Globocan 2008 v1.2, cancer incidence and mortality worldwide : Iarc cancerbase no. 10. Lyon : International agency for research on cancer ; 2010," *globocan.iarc.fr*, 2011.
- [2] J. Fuster, P. Fernández, H. González-Navarro, C. Silvestre, Y. Nabah, and V. Andrés, "Control of cell proliferation in atherosclerosis : insights from animal models and human studies," *Cardiovascular research*, vol. 86, no. 2, pp. 254–264, 2010.
- [3] D. Stehelin, H. Varmus, J. Bishop, and P. Vogt, "Dna related to the transforming gene(s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian dna," *Nature*, 1976.
- [4] A. Knudson, "Mutation and cancer : statistical study of retinoblastoma," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 68, no. 4, pp. 820–823, 1971.
- [5] P. May, "Twenty years of p53 research : structural and functional aspects of the p53 protein," *Oncogene*, vol. 18, pp. 7621–7636, 1999.
- [6] T. Soussi, C. Bérout, *et al.*, "Assessing tp 53 status in human tumours to evaluate clinical outcome," *Nature Reviews Cancer*, vol. 1, no. 3, pp. 233–239, 2001.
- [7] U. Moll and O. Petrenko, "The mdm2-p53 interaction," *Molecular cancer research*, vol. 1, no. 14, pp. 1001–1008, 2003.
- [8] A. Marusyk and K. Polyak, "Tumor heterogeneity : causes and consequences," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, vol. 1805, no. 1, pp. 105–117, 2010.
- [9] P. Carmeliet *et al.*, "Angiogenesis in health and disease," *Nature medicine*, vol. 9, no. 6, pp. 653–660, 2003.
- [10] L. Sherwood, E. Parris, and J. Folkman, "Tumor angiogenesis : therapeutic implications," *New England Journal of Medicine*, vol. 285, no. 21, pp. 1182–1186, 1971.
- [11] J. Folkman, "Anti-angiogenesis : new concept for therapy of solid tumors.," *Annals of surgery*, vol. 175, no. 3, p. 409, 1972.
- [12] P. Auguste, S. Lemiere, F. Larrieu-Lahargue, and A. Bikfalvi, "Molecular mechanisms of tumor vascularization," *Critical reviews in oncology/hematology*, vol. 54, no. 1, pp. 53–61, 2005.
- [13] S. Brem *et al.*, "Angiogenesis and cancer control : from concept to therapeutic trial," *Cancer Control*, vol. 6, no. 5, pp. 436–458, 1999.

- [14] A. Maiorana and P. Gullino, "Acquisition of angiogenic capacity and neoplastic transformation in the rat mammary gland," *Cancer research*, vol. 38, no. 12, pp. 4409–4414, 1978.
- [15] D. Hanahan, "Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis," *cell*, vol. 86, pp. 353–364, 1996.
- [16] O. Kranenburg, M. Gebbink, and E. Voest, "Stimulation of angiogenesis by ras proteins," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, vol. 1654, no. 1, pp. 23–37, 2004.
- [17] D. Gospodarowicz and K. Thakral, "Production a corpus luteum angiogenic factor responsible for proliferation of capillaries and neovascularization of the corpus luteum," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 75, no. 2, pp. 847–851, 1978.
- [18] N. Ferrara and W. Henzel, "Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells," *Biochemical and biophysical research communications*, vol. 161, no. 2, pp. 851–858, 1989.
- [19] A. Ravaud, "Le mecanisme de l'angiogenese tumorale," *Progres en Urologie*, vol. 17, no. 1, pp. 144–147, 2007.
- [20] R. Kerbel, "Tumor angiogenesis : past, present and the near future," *Carcinogenesis*, vol. 21, no. 3, pp. 505–515, 2000.
- [21] J. Nagy, A. Dvorak, and H. Dvorak, "Vegf-a and the induction of pathological angiogenesis," *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, vol. 2, pp. 251–275, 2007.
- [22] N. Ferrara, "Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis," *Kidney international*, vol. 56, no. 3, pp. 794–814, 1999.
- [23] M. Gupta, R. Qin, *et al.*, "Mechanism and its regulation of tumor-induced angiogenesis," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 9, no. 6, pp. 1144–1155, 2003.
- [24] O. Warburg *et al.*, "On the origin of cancer cells," *Science*, vol. 123, no. 3191, pp. 309–314, 1956.
- [25] F. Katch and W. McArdle, "Introduction to nutrition exercise, and health," *The Endocrinologist*, vol. 4, no. 4, p. 316, 1994.
- [26] I. national du cancer INCa, *La situation du cancer en France en 2011*, 2012.
- [27] M. Horner, L. Ries, M. Krapcho, N. Neyman, R. Aminou, N. Howlader, S. Altekruse, E. Feuer, L. Huang, A. Mariotto, *et al.*, "Seer cancer statistics review, 1975-2006, national cancer institute. bethesda, md," 2009.
- [28] I. I. de veille sanitaire, "Dépistage organisé du cancer du sein : guide du format des données et définitions des indicateurs de l'évaluation du programme national," 2011.
- [29] R. Poon, S. Law, K. Chu, F. Branicki, and J. Wong, "Multiple primary cancers in esophageal squamous cell carcinoma : incidence and implications," *The Annals of thoracic surgery*, vol. 65, no. 6, pp. 1529–1534, 1998.

- [30] M. Fassnacht, S. Hahner, B. Polat, A. Koschker, W. Kenn, M. Flentje, and B. Alolio, "Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma," *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 91, no. 11, pp. 4501–4504, 2006.
- [31] I. Park, H. Kim, C. Yu, T. Kim, S. Jang, and J. Kim, "Effect of adjuvant radiotherapy on local recurrence in stage ii rectal cancer," *Annals of surgical oncology*, vol. 15, no. 2, pp. 519–525, 2008.
- [32] J. Chavaudra and A. Bridier, "Définition des volumes en radiothérapie externe : rapports icru 50 et 62," *Cancer/Radiothérapie*, vol. 5, no. 5, pp. 472–478, 2001.
- [33] I. ICRU, "Report 62," *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50)(International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 1999)*, 1999.
- [34] P. Giraud, S. Helfre, A. Lavole, J. Rosenwald, and J. Cosset, "Cancers bronchiques non à petites cellules : amélioration des chances de survie par la radiothérapie conformationnelle ?," *Cancer/Radiothérapie*, vol. 6, pp. 125–134, 2002.
- [35] M. Kusters, V. Valentini, F. Calvo, R. Krempien, G. Nieuwenhuijzen, H. Martijn, G. Doglietto, E. Del Valle, F. Roeder, M. Buchler, *et al.*, "Results of european pooled analysis of iort-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer : adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases," *Annals of oncology*, vol. 21, no. 6, pp. 1279–1284, 2010.
- [36] O. Thews, R. Koenig, D. Kelleher, J. Kutzner, and P. Vaupel, "Enhanced radiosensitivity in experimental tumours following erythropoietin treatment of chemotherapy-induced anaemia.," *British journal of cancer*, vol. 78, no. 6, p. 752, 1998.
- [37] H. Bleiberg, T. Conroy, B. Paillot, A. Lacave, G. Blijham, J. Jacob, L. Bedenne, M. Namer, P. De Besi, F. Gay, *et al.*, "Randomised phase ii study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-fu) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer," *European Journal of Cancer*, vol. 33, no. 8, pp. 1216–1220, 1997.
- [38] T. Kim, K. Lee, Y. Kim, S. Sung, S. Jheon, S. Cho, and K. Lee, "Postoperative imaging of esophageal cancer : What chest radiologists need to know1," *Radiographics*, vol. 27, no. 2, pp. 409–429, 2007.
- [39] E. Lawrence and N. Edlfsen, "On the production of high speed protons," *Science*, vol. 72, no. 376, pp. 377–1930, 1930.
- [40] G. Brownell and W. Sweet, "Localization of brain tumors with positron emitters," *Nucleonics*, vol. 11, no. 11, pp. 40–5, 1953.
- [41] J. Miettinen, "Fast sampling techniques for biokinetic experiments with radioisotopes. uptake of labelled orthophosphate by normal and low-phosphorus torulopsis utilis yeast," *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes*, vol. 2, no. 3, p. 236, 1957.
- [42] M. Phelps, E. Hoffman, N. Mullani, C. Higgins, and M. Ter Pogossian, "Design considerations for a positron emission transaxial tomograph (pett iii)," tech. rep., Univ. of Pennsylvania, Philadelphia, 1976.

- [43] E. Wacholtz, “History and development of pet,” 2011.
- [44] C. Lemaire, M. Guillaume, L. Christiaens, A. Palmer, and R. Cantineau, “A new route for the synthesis of [$< \sup> 18</sup> f$] fluoroaromatic substituted amino acids : No carrier added lp-[18f] fluorophenylalanine,” *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes*, vol. 38, no. 12, pp. 1033–1038, 1987.
- [45] O. Couturier, A. Luxen, J. Chatal, J. Vuillez, P. Rigo, and R. Hustinx, “Fluorinated tracers for imaging cancer with positron emission tomography,” *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 31, no. 8, pp. 1182–1206, 2004.
- [46] S. DeBenedetti, C. Cowan, W. Konneker, and H. Primakoff, “On the angular distribution of two-photon annihilation radiation,” *Physical Review*, vol. 77, no. 2, p. 205, 1950.
- [47] C. Melcher *et al.*, “Scintillation crystals for pet.,” *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, vol. 41, no. 6, p. 1051, 2000.
- [48] R. Hustinx, R. Dolin, F. Bénard, A. Bhatnagar, D. Chakraborty, R. Smith, S. Jang, and A. Alavi, “Impact of attenuation correction on the accuracy of fdg-pet in patients with abdominal tumors : a free-response roc analysis,” *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 27, no. 9, pp. 1365–1371, 2000.
- [49] A. Compton, “A quantum theory of the scattering of x-rays by light elements,” *Physical Review*, vol. 21, no. 5, p. 483, 1923.
- [50] J. Langner, “Development of a parallel computing optimized head movement correction method in positron emission tomography,” *Master of Computer Science Thesis, University of Applied Sciences Dresden and Research Center Dresden-Rossendorf*, 2003.
- [51] M. Defrise, “Reconstruction d’image en tomographie par émission,” *Médecine nucléaire*, vol. 31, no. 4, pp. 142–152, 2007.
- [52] C. Watson, “Scatter correction for time-of-flight positron emission tomography data,” July 8 2008. US Patent 7,397,035.
- [53] M. Fiddy, “The radon transform and some of its applications,” *Journal of Modern Optics*, vol. 32, no. 1, pp. 3–4, 1985.
- [54] P. Kinahan and J. Rogers, “Analytic 3d image reconstruction using all detected events,” *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, vol. 36, no. 1, pp. 964–968, 1989.
- [55] J. Qi and R. Leahy, “Iterative reconstruction techniques in emission computed tomography,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 51, no. 15, p. R541, 2006.
- [56] H. Hudson and R. Larkin, “Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data,” *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 13, no. 4, pp. 601–609, 1994.
- [57] A. Reader, S. Ally, F. Bakatselos, R. Manavaki, R. Walledge, A. Jeavons, P. Julian, S. Zhao, D. Hastings, and J. Zweit, “One-pass list-mode em algorithm for

- high-resolution 3-d pet image reconstruction into large arrays," *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, vol. 49, no. 3, pp. 693–699, 2002.
- [58] J. Browne and A. De Pierro, "A row-action alternative to the em algorithm for maximizing likelihood in emission tomography," *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 15, no. 5, pp. 687–699, 1996.
 - [59] G. Gullberg, "The reconstruction of fan-beam data by filtering the back-projection," *Computer Graphics and Image Processing*, vol. 10, no. 1, pp. 30–47, 1979.
 - [60] C. Riddell, R. Carson, J. Carrasquillo, S. Libutti, D. Danforth, M. Whatley, and S. Bacharach, "Noise reduction in oncology fdg pet images by iterative reconstruction : a quantitative assessment," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 42, no. 9, pp. 1316–1323, 2001.
 - [61] J. Qi, "A unified noise analysis for iterative image estimation," *Physics in medicine and biology*, vol. 48, no. 21, p. 3505, 2003.
 - [62] J. Qi, "Noise propagation in iterative reconstruction algorithms with line searches," *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, vol. 52, no. 1, pp. 57–62, 2005.
 - [63] J. Karp, S. Surti, M. Daube-Witherspoon, and G. Muehllehner, "Benefit of time-of-flight in pet : experimental and clinical results," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 49, no. 3, pp. 462–470, 2008.
 - [64] C. Levin and E. Hoffman, "Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution," *Physics in medicine and biology*, vol. 44, no. 3, p. 781, 1999.
 - [65] M. Soret, S. Bacharach, and I. Buvat, "Partial-volume effect in pet tumor imaging," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 48, no. 6, pp. 932–945, 2007.
 - [66] O. Rousset, A. Rahmim, A. Alavi, and H. Zaidi, "Partial volume correction strategies in pet," *PET clinics*, vol. 2, no. 2, pp. 235–249, 2007.
 - [67] D. Visvikis, O. Barret, T. Fryer, F. Lamare, A. Turzo, Y. Bizais, and C. Le Rest, "Evaluation of respiratory motion effects in comparison with other parameters affecting pet image quality," in *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2004 IEEE*, vol. 6, pp. 3668–3672, IEEE, 2004.
 - [68] S. Nehmeh, Y. Erdi, T. Pan, A. Pevsner, K. Rosenzweig, E. Yorke, G. Mageras, H. Schoder, P. Vernon, O. Squire, *et al.*, "Four-dimensional (4d) pet/ct imaging of the thorax," *Medical physics*, vol. 31, p. 3179, 2004.
 - [69] B. Yaremko, T. Riauka, D. Robinson, B. Murray, A. Alexander, A. McEwan, and W. Roa, "Thresholding in pet images of static and moving targets," *Physics in medicine and biology*, vol. 50, no. 24, p. 5969, 2005.
 - [70] L. Livieratos, L. Stegger, P. Bloomfield, K. Schafers, D. Bailey, and P. Camici, "Rigid-body transformation of list-mode projection data for respiratory motion correction in cardiac pet," *Physics in medicine and biology*, vol. 50, no. 14, p. 3313, 2005.

- [71] L. Boucher, S. Rodrigue, R. Lecomte, and F. Bénard, "Respiratory gating for 3-dimensional pet of the thorax : feasibility and initial results," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 45, no. 2, pp. 214–219, 2004.
- [72] O. Guivarc'h, A. Turzo, D. Visvikis, and Y. Bizais, "Synchronization of pulmonary scintigraphy by respiratory flow and by impedance plethysmography," in *Medical Imaging 2004*, pp. 1166–1175, International Society for Optics and Photonics, 2004.
- [73] S. Nehmeh, Y. Erdi, K. Rosenzweig, H. Schoder, S. Larson, O. Squire, and J. Humm, "Reduction of respiratory motion artifacts in pet imaging of lung cancer by respiratory correlated dynamic pet : methodology and comparison with respiratory gated pet," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 44, no. 10, pp. 1644–1648, 2003.
- [74] S. Nehmeh, Y. Erdi, C. Ling, K. Rosenzweig, O. Squire, L. Braban, E. Ford, K. Sidhu, G. Mageras, S. Larson, *et al.*, "Effect of respiratory gating on reducing lung motion artifacts in pet imaging of lung cancer," *Medical physics*, vol. 29, p. 366, 2002.
- [75] D. Visvikis, C. Cheze Le Rest, and F. Lamare, "Le mouvement respiratoire en imagerie fonctionnelle du cancer : une revue des effets et des méthodes de correction," *Traitement de l'image et du signal*, vol. 23, pp. 351–361, 2006.
- [76] N. P. Rizk, L. Tang, P. S. Adusumilli, M. S. Bains, T. J. Akhurst, D. Ilson, K. Goodman, and V. W. Rusch, "Predictive value of initial pet-suvmax in patients with locally advanced esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinoma," *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 4, no. 7, pp. 875–879, 2009.
- [77] J. G. Bazan, A. C. Koong, D. S. Kapp, A. Quon, E. E. Graves, B. W. Loo, and D. T. Chang, "Metabolic tumor volume predicts disease progression and survival in patients with squamous cell carcinoma of the anal canal," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 54, no. 1, pp. 27–32, 2013.
- [78] H. Yan, R. Wang, F. Zhao, K. Zhu, S. Jiang, W. Zhao, and R. Feng, "Measurement of tumor volume by pet to evaluate prognosis in patients with advanced non-small cell lung cancer treated by non-surgical therapy," *Acta Radiologica*, vol. 52, no. 6, pp. 646–650, 2011.
- [79] N. Krak, R. Boellaard, O. Hoekstra, J. Twisk, C. Hoekstra, and A. Lammertsma, "Effects of roi definition and reconstruction method on quantitative outcome and applicability in a response monitoring trial," *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 32, no. 3, pp. 294–301, 2005.
- [80] A. van Baardwijk, G. Bosmans, L. Boersma, J. Buijsen, S. Wanders, M. Hochstenbag, R. van Suylen, A. Dekker, C. Dehing-Oberije, R. Houben, *et al.*, "Pet-ct-based auto-contouring in non-small-cell lung cancer correlates with pathology and reduces interobserver variability in the delineation of the primary tumor and involved nodal volumes," *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 68, no. 3, pp. 771–778, 2007.

- [81] J. Daisne, M. Sibomana, A. Bol, T. Doumont, M. Lonnew, and V. Grégoire, "Tri-dimensional automatic segmentation of pet volumes based on measured source-to-background ratios : influence of reconstruction algorithms," *Radiotherapy and Oncology*, vol. 69, no. 3, pp. 247–250, 2003.
- [82] Y. Erdi, O. Mawlawi, S. Larson, M. Imbriaco, H. Yeung, R. Finn, and J. Humm, "Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding," *Cancer*, vol. 80, no. S12, pp. 2505–2509, 1997.
- [83] U. Nestle, S. Kremp, A. Schaefer-Schuler, C. Sebastian-Welsch, D. Hellwig, C. Rübe, and C. Kirsch, "Comparison of different methods for delineation of 18f-fdg pet-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 46, no. 8, pp. 1342–1348, 2005.
- [84] J. MacQueen *et al.*, "Some methods for classification and analysis of multivariate observations," in *Proceedings of the fifth Berkeley symposium on mathematical statistics and probability*, vol. 1, pp. 281–297, California, USA, 1967.
- [85] J. Bezdek, *Pattern recognition with fuzzy objective function algorithms*. Kluwer Academic Publishers, 1981.
- [86] X. Geets, J. Lee, A. Bol, M. Lonnew, and V. Grégoire, "A gradient-based method for segmenting fdg-pet images : methodology and validation," *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 34, no. 9, pp. 1427–1438, 2007.
- [87] M. White and J. Brady, "A semi-automatic approach to the delineation of tumour boundaries from pet data using level sets," in *SNM annual meeting*, vol. 314, 2005.
- [88] O. Demirkaya, "Lesion segmentation in whole-body images of pet," in *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2003 IEEE*, vol. 4, pp. 2873–2876, IEEE, 2003.
- [89] M. Hatt, C. Cheze le Rest, A. Turzo, C. Roux, and D. Visvikis, "A fuzzy locally adaptive bayesian segmentation approach for volume determination in pet," *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 28, no. 6, pp. 881–893, 2009.
- [90] M. Hatt, C. Cheze Le Rest, N. Albarghach, O. Pradier, and D. Visvikis, "Pet functional volume delineation : a robustness and repeatability study," *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 38, no. 4, pp. 663–672, 2011.
- [91] M. Hatt, C. Cheze-Le Rest, E. Aboagye, L. Kenny, L. Rosso, F. Turkheimer, N. Albarghach, J. Metges, O. Pradier, and D. Visvikis, "Reproducibility of 18f-fdg and 3'-deoxy-3'-18f-fluorothymidine pet tumor volume measurements," *Journal of nuclear medicine*, vol. 51, no. 9, pp. 1368–1376, 2010.
- [92] R. Hustinx, F. Bénard, and A. Alavi, "Whole-body fdg-pet imaging in the management of patients with cancer," in *Seminars in nuclear medicine*, vol. 32, pp. 35–46, Elsevier, 2002.
- [93] G. Jerusalem, N. Withofs, A. Rorive, R. Hustinx, *et al.*, "[positron emission tomography in oncology : an update]," *La Revue du praticien*, vol. 57, no. 17, p. 1864, 2007.

- [94] F. Chao and H. Zhang, "Pet/ct in the staging of the non-small-cell lung cancer," *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, vol. 2012, 2012.
- [95] D. Mak, J. Corry, E. Lau, D. Rischin, and R. Hicks, "Role of fdg-pet/ct in staging and follow-up of head and neck squamous cell carcinoma," *QJ Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 55, pp. 487–499, 2011.
- [96] M. Marzola, G. De Manzoni, G. Grassetto, C. Cordiano, A. Al-Nahhas, A. Alavi, and D. Rubello, "Extended staging of oesophageal cancer using fdg-pet—a critical appraisal," *European Journal of Radiology*, 2010.
- [97] P. Lee, P. Kupelian, J. Czernin, and P. Ghosh, "Current concepts in f18 fdg pet/ct-based radiation therapy planning for lung cancer," *Frontiers in Oncology*, vol. 2, 2012.
- [98] D. Altman, "Studies investigating prognostic factors : Conduct and evaluation," *TNM Online*, 2006.
- [99] F. Harrell, K. Lee, R. Califf, D. Pryor, and R. Rosati, "Regression modelling strategies for improved prognostic prediction," *Statistics in medicine*, vol. 3, no. 2, pp. 143–152, 2006.
- [100] E. Kaplan and P. Meier, "Nonparametric estimation from incomplete observations," *Journal of the American statistical association*, vol. 53, no. 282, pp. 457–481, 1958.
- [101] D. Altman, *Practical statistics for medical research*, vol. 12. Chapman & Hall/CRC, 1990.
- [102] T. Füle, Z. Csapó, M. Máthé, P. Tátrai, V. László, Z. Papp, and I. Kovalszky, "Prognostic significance of high-risk hpv status in advanced cervical cancers and pelvic lymph nodes," *Gynecologic oncology*, vol. 100, no. 3, pp. 570–578, 2006.
- [103] E. Christensen, "Multivariate survival analysis using cox's regression model," *Hepatology*, vol. 7, no. 6, pp. 1346–1358, 1987.
- [104] P. Peduzzi, J. Concato, A. Feinstein, and T. Holford, "Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis ii. accuracy and precision of regression estimates," *Journal of clinical epidemiology*, vol. 48, no. 12, pp. 1503–1510, 1995.
- [105] J. Choi, H. Jang, Y. Shim, K. Kim, K. Lee, K. Lee, Y. Choi, Y. Choe, and B. Kim, "18f-fdg pet in patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing curative surgery : prognostic implications," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 45, no. 11, pp. 1843–1850, 2004.
- [106] M. Hatt, D. Visvikis, N. Albarghach, F. Tixier, O. Pradier, and C. Cheze-le Rest, "Prognostic value of 18 f-fdg pet image-based parameters in oesophageal cancer and impact of tumour delineation methodology," *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 38, no. 7, pp. 1191–1202, 2011.
- [107] S. Hyun, J. Choi, Y. Shim, K. Kim, S. Lee, Y. Cho, J. Lee, K. Lee, and B. Kim, "Prognostic value of metabolic tumor volume measured by 18 f-fluorodeoxyglucose

- positron emission tomography in patients with esophageal carcinoma," *Annals of surgical oncology*, vol. 17, no. 1, pp. 115–122, 2010.
- [108] A. Miller, B. Hoogstraten, M. Staquet, and A. Winkler, "Reporting results of cancer treatment," *cancer*, vol. 47, no. 1, pp. 207–214, 1981.
 - [109] S. Green and G. Weiss, "Southwest oncology group standard response criteria, endpoint definitions and toxicity criteria," *Investigational new drugs*, vol. 10, no. 4, pp. 239–253, 1992.
 - [110] P. Therasse, S. Arbuck, E. Eisenhauer, J. Wanders, R. Kaplan, L. Rubinstein, J. Verweij, M. Van Glabbeke, A. Van Oosterom, M. Christian, *et al.*, "New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 92, no. 3, pp. 205–216, 2000.
 - [111] E. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, *et al.*, "New response evaluation criteria in solid tumours : revised recist guideline (version 1.1)," *European Journal of Cancer*, vol. 45, no. 2, pp. 228–247, 2009.
 - [112] R. Wahl, H. Jacene, Y. Kasamon, and M. Lodge, "From recist to percist : evolving considerations for pet response criteria in solid tumors," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 50, no. Suppl 1, pp. 122S–150S, 2009.
 - [113] K. Herrmann, M. Benz, B. Krause, K. Pomykala, A. Buck, J. Czernin, *et al.*, "(18) f-fdg-pet/ct in evaluating response to therapy in solid tumors : where we are and where we can go," *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN)[and] the International Association of Radiopharmacology (IAR),[and] Section of the Society of..*, vol. 55, no. 6, p. 620, 2011.
 - [114] K. Chao, "3'-deoxy-3'-¹⁸f-fluorothymidine (flt) positron emission tomography for early prediction of response to chemoradiotherapy—a clinical application model of esophageal cancer," in *Seminars in oncology*, vol. 34, pp. S31–S36, Elsevier, 2007.
 - [115] E. Brun, T. Ohlsson, K. Erlandsson, E. Kjellán, A. Sandell, J. Tennvall, J. Wennerberg, and S. Strand, "Early prediction of treatment outcome in head and neck cancer with 2-18fdg pet," *Acta Oncologica*, vol. 36, no. 7, pp. 741–747, 1997.
 - [116] M. Hatt, D. Groheux, A. Martineau, M. Espié, E. Hindié, S. Giacchetti, A. De Roquancourt, D. Visvikis, C. Le Rest, *et al.*, "Comparison between 18f-fdg pet image derived indices for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer," *Journal of Nuclear Medicine*, 2013.
 - [117] M. Hatt, R. van Stiphout, A. le Pogam, G. Lammering, D. Visvikis, and P. Lambin, "Early prediction of pathological response in locally advanced rectal cancer based on sequential (18)f-fdg pet," *Acta Oncol*, 2012.
 - [118] R. Oye, M. Shapiro, *et al.*, "Reporting results from chemotherapy trials. does response make a difference in patient survival?," *JAMA : the journal of the American Medical Association*, vol. 252, no. 19, p. 2722, 1984.

- [119] M. Hatt, D. Visvikis, O. Pradier, and C. Cheze-Le Rest, "Baseline 18 f-fdg pet image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer," *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 38, no. 9, pp. 1595–1606, 2011.
- [120] L. Götz, T. Spehl, W. Weber, and A. Grosu, "Pet and spect for radiation treatment planning," *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN)[and] the International Association of Radiopharmacology (IAR),[and] Section of the Society of Radiopharmaceutical Chemistry and Biology*, vol. 56, no. 2, p. 163, 2012.
- [121] J. Bussink, J. Kaanders, W. van der Graaf, and W. Oyen, "Pet-ct for radiotherapy treatment planning and response monitoring in solid tumors," *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 8, no. 4, pp. 233–242, 2011.
- [122] S. Kido, K. Kuriyama, M. Higashiyama, T. Kasugai, and C. Kuroda, "Fractal analysis of small peripheral pulmonary nodules in thin-section ct : evaluation of the lung-nodule interfaces," *Journal of computer assisted tomography*, vol. 26, no. 4, pp. 573–578, 2002.
- [123] P. Gibbs and L. Turnbull, "Textural analysis of contrast-enhanced mr images of the breast," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 50, no. 1, pp. 92–98, 2003.
- [124] T. Miller, E. Pinkus, F. Dehdashti, and P. Grigsby, "Improved prognostic value of 18f-fdg pet using a simple visual analysis of tumor characteristics in patients with cervical cancer," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 44, no. 2, pp. 192–197, 2003.
- [125] J. Eary, F. O'Sullivan, J. O'Sullivan, and E. Conrad, "Spatial heterogeneity in sarcoma 18f-fdg uptake as a predictor of patient outcome," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 49, no. 12, pp. 1973–1979, 2008.
- [126] I. El Naqa, P. Grigsby, A. Apte, E. Kidd, E. Donnelly, D. Khullar, S. Chaudhari, D. Yang, M. Schmitt, R. Laforest, *et al.*, "Exploring feature-based approaches in pet images for predicting cancer treatment outcomes," *Pattern recognition*, vol. 42, no. 6, pp. 1162–1171, 2009.
- [127] P. Galavis, C. Hollensen, N. Jallow, B. Paliwal, and R. Jeraj, "Variability of textural features in fdg pet images due to different acquisition modes and reconstruction parameters," *Acta Oncologica*, vol. 49, no. 7, pp. 1012–1016, 2010.
- [128] R. Haralick, "Statistical and structural approaches to texture," *Proceedings of the IEEE*, vol. 67, no. 5, pp. 786–804, 1979.
- [129] J. Zhang, M. Marszałek, S. Lazebnik, and C. Schmid, "Local features and kernels for classification of texture and object categories : A comprehensive study," *International Journal of Computer Vision*, vol. 73, no. 2, pp. 213–238, 2007.
- [130] R. Haralick, K. Shanmugam, and I. Dinstein, "Textural features for image classification," *Systems, Man and Cybernetics, IEEE Transactions on*, no. 6, pp. 610–621, 1973.

- [131] T. Ojala, M. Pietikäinen, and D. Harwood, "A comparative study of texture measures with classification based on featured distributions," *Pattern recognition*, vol. 29, no. 1, pp. 51–59, 1996.
- [132] J. Hawkins, "Textural properties for pattern recognition," *Picture processing and psychopictorics*, pp. 347–370, 1970.
- [133] A. Hillion, C. Roux, I. Donescu, and O. Avaro, "Generalized second-order invariance in texture modeling," *Machine Graphics & Vision International Journal*, vol. 15, no. 1, pp. 73–97, 2006.
- [134] Y. Xu, M. Sonka, G. McLennan, J. Guo, and E. Hoffman, "Mdct-based 3-d texture classification of emphysema and early smoking related lung pathologies," *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 25, no. 4, pp. 464–475, 2006.
- [135] M. Vanderhoek, S. Perlman, and R. Jeraj, "Impact of the definition of peak standardized uptake value on quantification of treatment response," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 53, no. 1, pp. 4–11, 2012.
- [136] J. Mertens, A. Dobbeleir, H. Ham, Y. D'Asseler, I. Goethals, and C. Van de Wiele, "Standardized added metabolic activity (sam) : a partial volume independent marker of total lesion glycolysis in liver metastases," *European journal of nuclear and molecular imaging*, vol. 39, pp. 1441–1448, 2012.
- [137] S. Fan and Y. Lin, "A fast estimation method for the generalized gaussian mixture distribution on complex images," *Computer Vision and Image Understanding*, vol. 113, no. 7, pp. 839–853, 2009.
- [138] F. van Velden, P. Cheebsumon, M. Yaqub, E. Smit, O. Hoekstra, A. Lammertsma, and R. Boellaard, "Evaluation of a cumulative suv-volume histogram method for parameterizing heterogeneous intratumoural fdg uptake in non-small cell lung cancer pet studies," *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 38, no. 9, pp. 1636–1647, 2011.
- [139] M. Amadasun and R. King, "Textural features corresponding to textural properties," *Systems, Man and Cybernetics, IEEE Transactions on*, vol. 19, no. 5, pp. 1264–1274, 1989.
- [140] H. Loh, J. Leu, and R. Luo, "The analysis of natural textures using run length features," *Industrial Electronics, IEEE Transactions on*, vol. 35, no. 2, pp. 323–328, 1988.
- [141] G. Thibault, B. Fertil, C. Navarro, S. Pereira, P. Cau, N. Levy, J. Sequeira, and J. Mari, "Texture indexes and gray level size zone matrix : application to cell nuclei classification," *Pattern Recognition and Information Processing (PRIP), Minsk, Belarus*, pp. 140–145, 2009.
- [142] S. Larson, Y. Erdi, T. Akhurst, M. Mazumdar, H. Macapinlac, R. Finn, C. Casilla, M. Fazzari, N. Srivastava, H. Yeung, *et al.*, "Tumor treatment response based on visual and quantitative changes in global tumor glycolysis using pet-fdg imaging. the visual response score and the change in total lesion glycolysis," *Clinical positron imaging : official journal of the Institute for Clinical PET*, vol. 2, no. 3, p. 159, 1999.

- [143] J. Roedl, M. Harisinghani, R. Colen, A. Fischman, M. Blake, D. Mathisen, and P. Mueller, "Assessment of treatment response and recurrence in esophageal carcinoma based on tumor length and standardized uptake value on positron emission tomography? computed tomography," *The Annals of thoracic surgery*, vol. 86, no. 4, pp. 1131–1138, 2008.
- [144] S. Tan, S. Kligerman, W. Chen, M. Lu, G. Kim, S. Feigenberg, W. D'Souza, M. Suntharalingam, and W. Lu, "Spatial-temporal [¹⁸f] fdg-pet features for predicting pathologic response of esophageal cancer to neoadjuvant chemoradiation therapy," *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2012.
- [145] A. Rahmim, J. Coughlin, M. Gonzalez, C. Endres, Y. Zhou, D. Wong, R. Wahl, V. Sossi, and M. Pomper, "Novel parametric pet image quantification using texture and shape analysis," in *Medical Imaging Conference*, 2012.
- [146] F. O'Sullivan, S. Roy, J. O'Sullivan, C. Vernon, and J. Eary, "Incorporation of tumor shape into an assessment of spatial heterogeneity for human sarcomas imaged with fdg-pet," *Biostatistics*, vol. 6, no. 2, pp. 293–301, 2005.
- [147] W. Weber, S. Ziegler, R. Thödtmann, A. Hanauske, M. Schwaiger, *et al.*, "Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using fdg pet.," *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, vol. 40, no. 11, p. 1771, 1999.
- [148] C. Nahmias and L. Wahl, "Reproducibility of standardized uptake value measurements determined by 18f-fdg pet in malignant tumors," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 49, no. 11, pp. 1804–1808, 2008.
- [149] J. Willaime, F. Turkheimer, L. Kenny, and E. Aboagye, "Quantification of intra-tumour cell proliferation heterogeneity using imaging descriptors of 18f fluorothymidine-positron emission tomography," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 58, no. 2, p. 187, 2012.
- [150] M. Hatt, C. Cheze le Rest, P. Descourt, A. Dekker, D. De Ruyscher, M. Oellers, P. Lambin, O. Pradier, and D. Visvikis, "Accurate automatic delineation of heterogeneous functional volumes in positron emission tomography for oncology applications," *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 77, no. 1, pp. 301–308, 2010.
- [151] G. Cook, C. Yip, M. Siddique, V. Goh, S. Chicklore, A. Roy, P. Marsden, S. Ahmad, and D. Landau, "Are pretreatment 18f-fdg pet tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy?," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 54, no. 1, pp. 19–26, 2013.
- [152] G. Pereira, J. Silva, and E. Monteiro, "Positron emission tomography in the detection of occult primary head and neck carcinoma : a retrospective study," *Head & Neck Oncology*, vol. 4, p. 34, 2012.
- [153] E. Di Martino, B. Nowak, H. Hassan, R. Hausmann, G. Adam, U. Buell, and M. Westhofen, "Diagnosis and staging of head and neck cancer : a comparison of modern imaging modalities (positron emission tomography, computed tomography, color-coded duplex sonography) with panendoscopic and histopathologic

- findings," *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*, vol. 126, no. 12, p. 1457, 2000.
- [154] K. Greven, D. Williams, W. McGuirt, B. Harkness, R. D'Agostino, J. Keyes, and N. Watson, "Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer," *Head & neck*, vol. 23, no. 11, pp. 942–946, 2001.
- [155] H. Mehanna, C. West, C. Nutting, and V. Paleri, "Head and neck cancer—part 2 : Treatment and prognostic factors," *Bmj*, vol. 341, 2010.
- [156] A. Dreyfuss, J. Clark, *et al.*, "Analysis of prognostic factors in squamous cell carcinomas of the head and neck.," *Hematology/oncology clinics of North America*, vol. 5, no. 4, p. 701, 1991.
- [157] R. Davis, K. Stoker, G. Harker, K. Davis, F. Gibbs Jr, H. Harnsberger, M. Stevens, J. Parkin, and L. Johnson, "Prognostic indicators in head and neck cancer patients receiving combined therapy," *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*, vol. 115, no. 12, p. 1443, 1989.
- [158] H. Suzuki, Y. Hasegawa, A. Terada, I. Hyodo, T. Nakashima, M. Nishio, T. Tamaki, *et al.*, "Fdg-pet predicts survival and distant metastasis in oral squamous cell carcinoma.," *Oral oncology*, vol. 45, no. 7, p. 569, 2009.
- [159] K. Chu, J. Murphy, T. La, T. Krakow, A. Iagaru, E. Graves, A. Hsu, P. Maxim, B. Loo, D. Chang, *et al.*, "Prognostic value of metabolic tumor volume and velocity in predicting head-and-neck cancer outcomes," *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2012.
- [160] B. Huang, T. Chan, D. Kwong, W. Chan, and P. Khong, "Nasopharyngeal carcinoma : Investigation of intratumoral heterogeneity with fdg pet/ct," *American Journal of Roentgenology*, vol. 199, no. 1, pp. 169–174, 2012.
- [161] C. Patlak, R. Blasberg, J. Fenstermacher, *et al.*, "Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data," *J Cereb Blood Flow Metab*, vol. 3, no. 1, pp. 1–7, 1983.
- [162] G. Sayre, B. Franc, and Y. Seo, "Patient-specific method of generating parametric maps of patlak ki without blood sampling or metabolite correction : A feasibility study," *International Journal of Molecular Imaging*, vol. 2011, 2011.
- [163] N. Freedman, S. Sundaram, K. Kurdziel, J. Carrasquillo, M. Whatley, J. Carson, D. Sellers, S. Libutti, J. Yang, and S. Bacharach, "Comparison of suv and patlak slope for monitoring of cancer therapy using serial pet scans," *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 30, no. 1, pp. 46–53, 2003.
- [164] D. Vriens, L. de Geus-Oei, A. Heerschap, H. van Laarhoven, and W. Oyen, "Vascular and metabolic response to bevacizumab-containing regimens in two patients with colorectal liver metastases measured by dynamic contrast-enhanced mri and dynamic 18 f-fdg-pet," *Clinical Colorectal Cancer*, vol. 10, no. 1, pp. 1–5, 2011.
- [165] V. Goh, S. Halligan, F. Daley, D. Wellsted, T. Guenther, and C. Bartram, "Colorectal tumor vascularity : Quantitative assessment with multidetector ct—do

- tumor perfusion measurements reflect angiogenesis ? 1,” *Radiology*, vol. 249, no. 2, pp. 510–517, 2008.
- [166] S. Chicklore, V. Goh, M. Siddique, A. Roy, P. K. Marsden, and G. J. Cook, “Quantifying tumour heterogeneity in 18f-fdg pet/ct imaging by texture analysis,” *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 40, no. 1, pp. 133–140, 2013.
- [167] J. George, P. Claes, K. Vunckx, S. Tejpar, C. Deroose, J. Nuyts, D. Loeckx, and P. Suetens, “A textural feature based tumor therapy response prediction model for longitudinal evaluation with pet imaging,” in *Biomedical Imaging (ISBI), 2012 9th IEEE International Symposium on*, pp. 1048–1051, IEEE, 2012.
- [168] G. Tomasi and L. Rosso, “Pet imaging : implications for the future of therapy monitoring with pet/ct in oncology,” *Current Opinion in Pharmacology*, 2012.
- [169] F. Davnall, C. S. Yip, G. Ljungqvist, M. Selmi, F. Ng, B. Sanghera, B. Ganeshan, K. A. Miles, G. J. Cook, and V. Goh, “Assessment of tumor heterogeneity : an emerging imaging tool for clinical practice ?,” *Insights into imaging*, vol. 3, no. 6, pp. 573–589, 2012.
- [170] W. P. Segars, B. Tsui, D. Lalush, E. Frey, M. King, and D. Manocha, *Development and application of the new dynamic Nurbs-based Cardiac-Torso (NCAT) phantom*. PhD thesis, University of North Carolina, 2001.
- [171] S. Jan, G. Santin, D. Strul, S. Staelens, K. Assie, D. Autret, S. Avner, R. Barbier, M. Bardies, P. Bloomfield, *et al.*, “Gate : a simulation toolkit for pet and spect,” *Physics in medicine and biology*, vol. 49, no. 19, p. 4543, 2004.
- [172] A. Le Maitre, W. P. Segars, S. Marache, A. Reilhac, M. Hatt, S. Tomei, C. Lartizien, and D. Visvikis, “Incorporating patient-specific variability in the simulation of realistic whole-body,” *Proceedings of the IEEE*, vol. 97, no. 12, pp. 2026–2038, 2009.
- [173] E. Segal, C. B. Sirlin, C. Ooi, A. S. Adler, J. Gollub, X. Chen, B. K. Chan, G. R. Matcuk, C. T. Barry, H. Y. Chang, *et al.*, “Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging,” *Nature biotechnology*, vol. 25, no. 6, pp. 675–680, 2007.

Table des figures

1.1	Illustration du cycle cellulaire	10
1.2	Cyclines, CDK et CKI	11
1.3	Mécanisme d'évolution d'une cellule saine en tumeur.	12
1.4	Régulation de p53 par Mdm2	15
1.5	Mutation des gènes suppresseurs de tumeurs	16
1.6	Gènes impliqués dans la cancérogénèse	17
1.7	Développement tumoral et divergence génétique	17
1.8	Switch angiogénique	19
1.9	VEGF et prolifération cellulaire	20
1.10	VEGF et néoangiogénèse	21
1.11	Glycolyse aérobie et anaérobie	21
1.12	Modalités d'imagerie pour le bilan d'extension	26
1.13	Accélérateur linéaire	28
1.14	Définition des différents volumes cibles en radiothérapie	29
1.15	Collimateur multi-lames et faisceaux d'irradiation	30
1.16	Schéma d'un cathéter	31
1.17	Cibles de l'action des agents anticancéreux au niveau du cycle cellulaire	31
1.18	Principe d'action des taxoïdes et vince-alcaloïdes	32
1.19	Illustration d'une œsophagectomie	34
1.20	Transduction du signal	36
1.21	Action du bevacizumab sur le VEGF	37
2.1	Première image radiologique	40
2.2	Principe d'acquisition d'une image TDM	41
2.3	Premier scanner TEP	43
2.4	Représentation des molécules de glucose et 18F-FDG	44
2.5	Annihilation positon-électron	46
2.6	Schéma et photographie d'un détecteur utilisé par la TEP	47
2.7	Illustration de la correction d'atténuation	47
2.8	Illustration des LORs erronées	48
2.9	Schéma d'acquisition d'une image TEP	49
2.10	Acquisition 2D et 3D	50
2.11	Construction d'un sinogramme	51

2.12	Algorithmes de reconstruction	52
2.13	Effets de volume partiel	54
2.14	Détection d'une atteinte ganglionnaire	57
2.15	Hétérogénéité des données relatives aux études de survie	58
2.16	Facteurs pronostics de la survie sans récurrence	59
3.1	Quelques exemples de textures	66
3.2	Histogramme d'intensité	68
3.3	Histogrammes d'intensité cumulés	69
3.4	Construction des matrices de cooccurrences	71
3.5	26-connexités et matrices de cooccurrences	71
3.6	Matrices de différences d'intensités	73
3.7	Matrices sur les alignements de voxels d'intensités similaires	74
3.8	Matrices sur les zones d'intensité similaire	76
3.9	Classification des paramètres extraits de la matrice de zones d'intensités similaires	78
4.1	Image endoscopique d'un adénocarcinome de l'œsophage	83
4.2	Illustration de la discrétisation	92
4.3	Résultat du test de Bland-Altman	93
4.4	Impact de la discrétisation	97
4.5	De la segmentation à la caractérisation de l'hétérogénéité	110
4.6	Workflow for the comparison of measurements depending on delineation method and partial volume effects correction	111
4.7	Exemples de courbes ROC	116
4.8	De la segmentation à la caractérisation de l'hétérogénéité	132
4.9	Calcul des paramètres de textures	134
4.10	Evaluation de la réponse thérapeutique	136
4.11	Exemples d'hétérogénéités	137
4.12	Courbes ROC	138
5.1	Résultat sur la prédiction de la récurrence	155
5.2	Courbe ROC pour l'identification de la récurrence par les paramètres de texture	156
6.1	Modèle à 3 compartiments du métabolisme du FDG	164
6.2	Méthodologie de sélection et délimitation des tumeurs	171
6.3	Valeur des paramètres d'hétérogénéité en fonction du type d'image et de la méthode de délimitation	173
6.4	Corrélation des paramètres de texture en fonction du type d'image	174
6.5	Exemple d'une courbe de perfusion typique	181
6.6	MATV en fonction du stage	189
6.7	Corrélations entre perfusion et hétérogénéité en TEP	190
6.8	Corrélations entre perfusion et hétérogénéité en TEP	191

7.1	Extraction des paramètres d'hétérogénéité sur les images ^{18}F -FDG et ^{18}F -Galacto-RGD	203
7.2	Extraction des paramètres d'hétérogénéité sur les images ^{18}F -FDG et ^{18}F -MISO	204
7.3	Processus de modélisation et d'analyses des paramètres d'hétérogénéité .	206

Résumé

Le cancer est chaque année responsable de 7,6 millions de décès dans le monde. L'amélioration des traitements constitue donc un enjeu majeur de santé publique. Il a été démontré que l'association d'un diagnostic précoce et d'un traitement efficace était associée à un impact significatif sur la survie des patients. De nombreux facteurs pronostics de la survie ont été identifiés et sont actuellement utilisés en routine clinique. Ce diagnostic est souvent réalisé en partie à l'aide de l'imagerie de Tomographie par Emission de Positons (TEP), cette dernière s'étant avérée être un outil très performant pour l'identification des tumeurs et métastases dans un certain nombre de modèles de cancer. La TEP fait partie des modalités d'imagerie fonctionnelle et a donc le potentiel de fournir des informations liées à la biologie sous-jacente des cancers. Toutefois, du fait de sa faible résolution spatiale, elle n'avait que très peu été utilisée avec cet objectif. Ce travail de thèse a consisté à étudier des paramètres quantitatifs pouvant être extraits de ces images, plus spécifiquement ceux permettant la caractérisation de l'hétérogénéité intratumorale. Nous avons pu identifier un ensemble de paramètres issus de l'analyse de texture qui sont reproductibles, robustes aux effets de volume partiel et à la méthode de segmentation, et vraisemblablement liés à la physiologie tumorale. Nous avons également pu mettre en évidence le potentiel de ces paramètres extraits d'images de diagnostic, pour contribuer à la prédiction de la réponse thérapeutique ainsi que comme facteur pronostic. Ces nouveaux indices quantitatifs pourraient à relativement court terme venir compléter les facteurs de référence couramment utilisés aujourd'hui en oncologie pour la prise en charge thérapeutique des patients.

Mots-clés : Oncologie, ^{18}F -FDG PET, hétérogénéité des tumeurs, analyse de texture, réponse au traitement, analyse de la survie

Abstract

Cancer is responsible every year for the death of 7.6 million people. Treatments improvement is thus of the greatest importance regarding public health. The association of an early diagnosis with an efficient treatment was shown to lead to a significant impact on patients survival rates. Numerous prognostic factors have been identified and are now being used in clinical routine. Nowadays, Positron Emission Tomography (PET) imaging is often used for tumor and metastasis identification because of its established accuracy in numerous cancer models. PET belongs to the functional imaging techniques and may potentially therefore provide information relative to cancer biology. Nevertheless, because of its low spatial resolution, this technique has not been extensively considered for such a purpose. This thesis work aimed at studying quantitative parameters that could be extracted from PET images through texture analysis, in order to characterize tumor heterogeneity. We identified a set of reproducible parameters, robust with respect to partial volume effects as well as segmentation methods that are probably related to the tumor physiology. We have also demonstrated the power of these parameters obtained from diagnostic images for contributing in predicting the therapeutic response as prognostic factors. These new quantitative parameters could in the relatively short term be utilized complementarily to standard oncology factors for patient management purposes.

Keywords : Oncology, ^{18}F -FDG PET, tumors heterogeneity, texture analysis, response to therapy, survival analysis